

N° D'ORDRE
205

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR
LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

Georges DESSAUX

Chef de Travaux à la Faculté des Sciences de Lyon

**PREMIÈRE THÈSE. — LA RÉSERVE GLYCOGÉNIQUE
DU CŒUR DES MAMMIFÈRES. ETUDE EXPÉRIMENTALE
DES VARIATIONS DU TAUX DU GLYCOGÈNE CARDIAQUE CHEZ
LE RAT, SOUS L'INFLUENCE DES MODIFICATIONS DE TENSION
DES GAZ DU SANG ET DANS DIVERS ÉTATS DE CHOC.**

**DEUXIÈME THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR
LA FACULTÉ.**

Soutenues le 4 Mai 1954 devant la Commission d'examen

MM. D. CORDIER	Président.
R. KUHNER	} Examineurs.
C. MENTZER	

LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

1955



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552307_0087

N° D'ORDRE
205

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR
LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

Georges DESSAUX

Chef de Travaux à la Faculté des Sciences de Lyon

**PREMIÈRE THÈSE. — LA RÉSERVE GLYCOGÉNIQUE
DU CŒUR DES MAMMIFÈRES. ETUDE EXPÉRIMENTALE
DES VARIATIONS DU TAUX DU GLYCOGÈNE CARDIAQUE CHEZ
LE RAT, SOUS L'INFLUENCE DES MODIFICATIONS DE TENSION
DES GAZ DU SANG ET DANS DIVERS ÉTATS DE CHOC.**

**DEUXIÈME THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR
LA FACULTÉ.**

Soutenues le 4 Mai 1954 devant la Commission d'examen

MM. D. CORDIER	Président.
R. KUHNER	} Examineurs
C. MENTZER	

LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

1955



FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LYON

Doyen honoraire : M. LONGCHAMBON

Professeurs honoraires

MM. VESSIOT
DULAC
VANÉY
MEUNIER

MM. SIRE
FROMAGEOT
LOCQUIN
De LAREMBERGUE

Doyen : M. DOUIN

Assesseur : M. EYRAUD

Professeurs

MM. LONGCHAMBON, Minéralogie
DOUIN, Botanique
DEJARDIN, Physique générale
SOLLAUD, Zoologie
EYRAUD, Calcul diff. & intégr.
THIBAUD, Physique atomique
THORAL, Géologie
DOEUVRE, Chimie organique
CORDIER, Physiologie générale
PRETTE, Chimie industrielle

MM. KUHNER, Botanique
COURTY, Chimie physique
MALECOT, Mécanique rationnelle
PARIS, Chimie minérale
AUMERAS, Chimie
COLONGE, Chimie
JANIN, Physique
MENTZER, Chimie biologique
BERNARD, Physique
VIRET, Géologie

Maître de Conférences honoraire : M. MOURIER DES GAYETS

Maîtres de Conférences

MM. MOUSSA, Physique
NIGON, Zoologie
WAUTIER, Zoologie

MM. BRACONNIER, Mathématiques
CUEILLERON, Chimie
BOUTILLIER, Minéralogie

Chargés de cours complémentaires

MM. DUFAY, Astronomie & Phys. sup.
PIERRON, Chimie
STRIFFLING, Météorologie
PELLETIER, Géologie
GARRIGUES, Botanique
MESNARD, Physique
GAUTHIER, J., Chimie

MM. FLASSON, Zoologie
MURET, Botanique
GAUTHIER, H., Géologie
MAZENOT, Géologie
FRANCHAT, Physique
Mme FLASSON, Zoologie
M. PENNANEAC'H, Mathématiques

Secrétaire : M. ROUX

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

Lieutenant Pierre DESSAUX
Chevalier de la Légion d'Honneur
Mort pour la France



AVANT - PROPOS

Le présent travail a été effectué au Laboratoire de Physiologie générale de la Faculté des Sciences de Lyon .

Nous voudrions qu'il nous soit permis, avant d'exposer les résultats que nous avons obtenus, d'évoquer le temps, déjà lointain, où, en Novembre 1941, nous avons été appelé par le Professeur Henry CARDOT à occuper, dans ce laboratoire, les fonctions d'assistant. Nous ne l'avons connu qu'au cours de l'année 1939, où nous faisions, sous sa direction, un diplôme d'Etudes supérieures et pendant les trois mois où nous avons été sous ses ordres. Une mort prématurée devait l'enlever, en quelques jours, à l'affection de ses collaborateurs. Nous voudrions, en rappelant sa mémoire, dire le haut exemple que fut, pour tous ceux qui l'ont approché, ce Maître dont le savoir n'avait d'égal que la modestie.

Le bref passage de Monsieur le Professeur E.F. TERROINE à la direction du service nous a permis d'apprécier un enseignement remarquable qui constituait la meilleure initiation à la Recherche en un temps où la mise en route d'un travail expérimental était, à peu près, impossible. Nous le remercions des conseils qu'il nous a donnés, de l'aide qu'il nous a apportée dans les débuts de notre carrière et de l'intérêt qu'il a témoigné, à plusieurs reprises, pour notre travail.

Monsieur le Professeur D. CORDIER a pris la direction du laboratoire de Physiologie de la Faculté des Sciences de Lyon, en 1945. C'est à lui que revient la plus grande part de notre gratitude . Il nous a proposé un sujet de recherches, dans le cadre des problèmes de physiologie de la respiration qui lui sont particulièrement familiers. Cinq années d'activité dans les services de la France Libre lui donnaient, sur les questions de physiologie appliquée, une compétence étendue dont nous avons largement usé pour la dernière partie de nos recherches. Il a suivi les résultats de nos expériences, ne nous ménageant ni les suggestions, ni les conseils, ni les encouragements, ni les moyens matériels pour nous permettre de mener à bien notre projet. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

Nous remercions Monsieur le Professeur KÜHNER et Monsieur le Professeur MENTZER d'avoir bien voulu s'intéresser à ce travail et accepter d'en être les juges.

Nos remerciements vont, enfin, à Madame CORDIER qui nous a épargné, chaque jour, une part importante des soucis matériels qu'implique la poursuite d'un travail expérimental du genre de celui-ci, et à tous nos camarades du laboratoire pour les innombrables services qu'ils ont eu l'occasion de nous rendre, plus spécialement à Monsieur G. PERES qui s'est toujours montré si serviable à notre égard et à Monsieur J. CHANEL et à Mademoiselle Y. PIERY qui ont su ajouter à l'obligeance qu'on peut attendre de collègues dévoués, les marques d'une fidèle et constante amitié .

Le problème du métabolisme du myocarde en général et de celui des hydrates de carbone, en particulier, est à la fois, à considérer le nombre des travaux qui lui ont été consacrés, un de ceux qui ont le plus retenu l'attention des chercheurs et, à voir combien nos connaissances sont encore limitées en ce domaine, un de ceux qui ont été les plus pauvres en résultats positifs et indiscutables. Le coeur, en effet, représente un type de muscle très particulier : muscle strié et muscle involontaire, muscle à contraction automatique et à contraction rythmique. L'analogie de structure du myocarde et du muscle squelettique a suggéré, à priori, l'identité - ou au moins, l'analogie - des processus chimiques qui servent de support aux phénomènes mécaniques ; aussi, de nombreux auteurs ont-ils, à chaque progrès franchi dans la connaissance des mécanismes du fonctionnement musculaire, sous-entendu ou exprimé l'opinion que ces résultats étaient applicables -mutatis mutandis- au muscle cardiaque. L'automatisme, c'est à dire dans le cas du fonctionnement normal, la non-nécessité d'un stimulus nerveux pour déclencher chaque contraction, et la rythmicité, c'est à dire la succession, pendant un temps parfois considérable, de phases de contraction et de décontraction, apparaissaient même comme des conditions particulièrement favorables à la constitution d'états d'équilibre entre les divers produits du métabolisme, états d'équilibre qui juxtaposent des quantités plus ou moins importantes de métabolites intermédiaires qu'on peut ainsi espérer saisir et doser.

Ainsi donc, l'étude du métabolisme cardiaque a suivi, pas à pas, d'une part l'évolution de nos connaissances sur la biochimie du muscle squelettique, d'autre part les méthodes d'investigation de l'activité cardiaque. A qui jette un coup d'oeil d'ensemble sur l'évolution de nos conceptions sur la chimie musculaire depuis trois-quarts de siècle, celle-ci présente trois grandes périodes. La première s'ouvre par la découverte du glycogène par CLAUDE BERNARD et son identification, dans le muscle et le foie où il constitue une réserve ultérieurement utilisable comme "combustible" pour la contraction musculaire ; les étapes de cette dégradation ne commencent guère à être connues avec quelque précision qu'aux environs de 1920, par les importants travaux de l'école de MEYERHOF, qui inaugurent les notions de métabolite intermédiaire et de cycle de dégradation. Les recherches ultérieures viseront à saisir un nombre de plus en plus grand de tels intermédiaires, à les doser, à préciser les conditions de leur synthèse et de leur dégradation et les anomalies de leur métabolisme. Enfin, depuis une vingtaine d'années environ, et parallèlement avec le type d'études qui vient d'être défini, l'attention des chercheurs semble plus spécialement attirée par la considération, à côté des phénomènes strictement chimiques -transformations de matière- des mutations énergétiques qui les accompagnent et du potentiel énergétique que représentent les divers composés formés au cours des transformations métaboliques.

Cette évolution des conceptions biochimiques a été suivie avec les méthodes spécifiques de l'investigation de l'activité cardiaque. Aux premiers travaux, qui réservent toujours une place prépondérante à l'étude morphologique de la contraction cardiaque par les techniques de l'enregistrement graphique et où la recherche chimique (lorsqu'elle a lieu) est toujours postérieure

à l'expérimentation physiologique, succèdent, à partir de 1910, les techniques de perfusion du type de la préparation "Coeur-poumons" de Starling. C'est sur ce genre de dispositif expérimental qu'a été effectuée la majorité des travaux que nous aurons à citer en référence. Les critiques qui ont été faites à ce mode opératoire ont conduit -en dépit de la complexité des phénomènes qui s'observent alors- les expérimentateurs à opérer, depuis une dizaine d'années, sur l'animal intact. C'est exclusivement à ce dernier genre de techniques que nous avons fait appel pour la partie expérimentale de ce travail.

L'exposé de ce travail comprend trois parties. Dans la première nous étudierons l'état des connaissances actuelles sur la nature et l'utilisation des réserves hydrocarbonées du myocarde. Nous ferons successivement l'analyse des réserves énergétiques du coeur et l'étude des mécanismes de dégradation de ces réserves. Nous essaierons, ensuite, de voir dans quelle mesure la consommation d'oxygène du coeur peut nous renseigner sur le niveau de ses dépenses énergétiques. Nous ferons, enfin, une revue rapide des mécanismes régulateurs qui interviennent pour modifier le niveau de cette réserve lorsque le myocarde se trouve placé dans des conditions particulières de fonctionnement.

Les deux parties suivantes sont consacrées à l'exposé de nos recherches personnelles. Dans la seconde partie, nous faisons l'exposé et l'analyse critique des méthodes que nous avons utilisées pour le dosage de la réserve glycogénique. Nous avons ensuite cherché à établir la valeur "physiologique" de cette réserve et sa répartition entre formes libre et liée. Puis nous consacrerons plusieurs chapitres à l'étude des modifications de la réserve sous l'action du manque d'oxygène dans ses diverses modalités, chez l'animal asphyxique, et, enfin, sous l'effet de l'intoxication carbonique.

Nous désignons sous le nom d'anoxie aigüe, l'inhalation d'azote pur et d'hypoxie, celle d'un mélange gazeux appauvri en oxygène.

Le terme général d'hypercarbie correspond à tous les mélanges gazeux contenant un taux d'anhydride carbonique supérieur à 0.03%. Celle-ci contribue à réaliser soit une asphyxie, soit une intoxication carbonique pure. Dans l'asphyxie brutale, l'animal respire, d'emblée, soit du CO₂ pur, soit un mélange d'azote et de CO₂, le taux de ce dernier étant supérieur ou égal à 50% : il s'agit donc, d'anoxies hypercarbiques. Dans l'asphyxie prolongée, le mélange gazeux est pauvre en oxygène (5%) et a une teneur en CO₂ qui permet une survie de plusieurs heures (1 à 20%) : hypoxies hypercarbiques. Dans l'intoxication carbonique pure, le mélange gazeux présente un taux d'oxygène normal (20%) et une concentration en CO₂ supérieure ou égale à 20%.

La troisième partie a pour objet l'étude des modifications de la réserve glycogénique cardiaque au cours des états de choc provoqués par un certain nombre d'agents agressifs, en vue d'une contribution à la connaissance de la pathogénie de ces états.

Toutes nos recherches expérimentales ont été effectuées sur le rat.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES ET ETAT DE LA QUESTION

I - L'EQUIPEMENT ENERGETIQUE DU MYOCARDE

Quand on essaie de dresser un tableau d'ensemble du métabolisme énergétique du myocarde, dans son fonctionnement normal, on doit, dès l'abord, souligner la part prépondérante que prend, dans ces mécanismes, la dégradation des hydrates de Carbone. Quelles que soient les démonstrations qui ont pu être données, dans des circonstances plus ou moins définies, de l'utilisation des graisses et des acides aminés, les hydrates de carbone ou leurs dérivés représentent l'aliment énergétique "normal" du myocarde et le Q.R. du coeur -qui est nécessairement un Q.R. moyen, correspondant à un certain nombre de systoles et de diastoles, c'est à dire de phases de contraction et de repos- est, alors, un peu inférieur à l'unité, ce qui traduit un métabolisme où prédominent les glucides .

Le problème métabolique qui se pose, plus particulièrement, à propos du myocarde est le suivant : on possède actuellement, un certain nombre de données sur les étapes du cycle de dégradation des hydrates de carbone dans la contraction musculaire. Des recherches méthodiques ont permis, peu à peu, de préciser quelles étaient, dans ce cycle, les charnières plus spécialement actives dans la libération de l'énergie. Ces recherches ont montré que l'évolution de ces réactions -pour la plupart réversibles- se faisaient à des vitesses très différentes selon qu'elles ont lieu dans le sens du catabolisme, libérateur d'énergie, ou de la reconstitution du potentiel énergétique, sous forme chimique, cette phase anabolique évoluant à vitesse beaucoup plus faible (HILL & MEYERHOF -1), (HARTREE-2), (DUBUISSON-3), (MILLIKAN-4). Nous savons, enfin, que ce cycle fait intervenir, pour les transferts d'ions et d'énergie, des composés azotés et phosphorés et que, par conséquent, le métabolisme de ces substances ne saurait être complètement séparé de celui des glucides.

Ce qu'il s'agit de savoir -ou de préciser- c'est, d'abord, si les maillons du cycle de dégradation des hydrates de carbone sont exactement les mêmes pour le muscle cardiaque et pour le muscle squelettique ; c'est, ensuite, comment ces chaines de réactions correspondent aux phases de contraction et de décontraction qui, dans le cas des mammifères se succèdent à un rythme souvent très élevé, chez les espèces de petite taille, 500 à 520 pulsations par minute chez le rat (MC EACHERN & BROPHY -5), (HUNDLEY, ASHBURN & SEBRELL-6), (DESSAUX-7), 560 à 720 chez la Souris (O'BRIANT, PACKCHANIAN, REIMER & WADHEIM-8), bien que quelques auteurs (MOSES-9), (BLAIZOT-10), aient pensé que ces données sont anormalement élevées et traduisent une tachycardie d'origine émotive, les valeurs normales ne dépassant pas, chez le rat, 340 pulsations par minute.

Il est donc indispensable, pour faire le point de nos connaissances sur les réponses à ces questions de dresser, d'abord, un tableau schématique du métabolisme du muscle squelettique.

Les phénomènes chimiques de la contraction musculaire -lorsqu'on néglige les étapes intermédiaires de ces transformations- présentent deux groupes de réactions (MEYERHOF -11) :

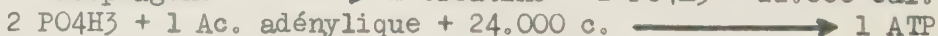
1) - La transformation du glycogène musculaire en acide lactique par des processus qui ne nécessitent pas l'intervention de l'oxygène :

2) - Une phase d'oxydation dans laquelle une fraction de l'acide lactique produit dans la dégradation précédente (1/5) est oxydée, libérant la quantité d'énergie nécessaire à la resynthèse des 4/5 du glycogène précédemment catabolisé : réaction de Pasteur-Meyerhof. Cette deuxième phase correspond à la phase dite de restauration et n'intervient qu'après la décontraction du muscle (MEYERHOFF -12). En ce qui concerne la première phase, on sait qu'elle comporte toute une série de phosphorylations et de déphosphorylations, liées à des mutations énergétiques progressives (MEYERHOF & SURANYI -13), (LOHMANN -14,15) (MEYERHOF & LOHMANN -16), (PARNAS & BARANOWSKI -17), (OSTERN & GUTHKE -18), et qu'elle correspond, également, dans son ensemble, à des phénomènes post-contractiles relativement tardifs et que les sources les plus immédiates actuellement connues de l'énergie musculaire sont des composés azotés et phosphorés tels que l'acide créatine-phosphorique (Phosphagène) et l'acide adénosine-tri-phosphorique (ATP), capables d'emmagasiner et de libérer brutalement -sur des liaisons-phosphates labiles ou liaisons à haut potentiel énergétique (LIPPMANN -19), des quantités élevées d'énergie.

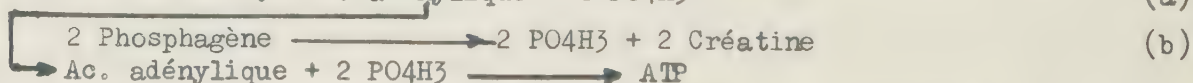
La première de ces réactions interviendrait pour phosphoryler le glycogène aux dépens de l'ATP, la déphosphorylation de l'ATP libérant 24.000 calories, qui représenteraient l'énergie immédiatement utilisable pour le travail mécanique :



Cette réaction serait immédiatement suivie de la scission de 2 molécules de Phosphagène qui permettrait (par l'énergie et l'acide phosphorique qu'elle libère, à son tour), la resynthèse de l'ATP (LOHMANN -20,21), (LOHMANN & MEYERHOF -22) :



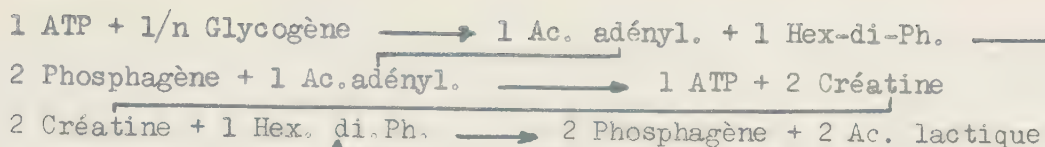
L'ATP se trouve donc reconstitué :



La reconstitution du phosphagène se fait au cours de l'évolution du cycle de dégradation des hydrates de carbone qui amène le glycogène au stade de l'acide lactique (LUNDGAARD -23,24) ; une déphosphorylation finale libère l'acide phosphorique qui se combinera à la créatine (réaction b) pour reformer le phosphagène (PARNAS, OSTERN & MANN -25,26), (NEEDHAM & VAN HEYNINGEN -27).

Quant à l'acide phosphorique libéré, dans la réaction (a), il amorce, par la formation d'une molécule d'hexose-di-phosphate, la chaîne des réactions de lactacidogénèse, au cours de laquelle, comme nous venons de le voir, le phosphagène sera reconstitué.

Si on néglige les maillons intermédiaires de ce catabolisme, l'ensemble des réactions se présente ainsi :



L'ensemble des réactions se ramène donc, à la disparition de $1/n$ molécule de Glycogène et à la formation de 2 molécules d'acide lactique (PARNAS & OSTERN-28).

Dans la seconde phase de ce métabolisme (phase aérobie), le cinquième de ces deux molécules d'acide lactique sera oxydé, tandis que les quatre cinquième restants serviront à la reconstitution partielle de la réserve glycogénique du muscle .

Ce schéma est-il applicable au muscle cardiaque comme il l'est au muscle squelettique ? Trouve-t-on, dans le myocarde, le glycogène, l'ATP et le Phosphagène qui sont les clefs de voûte de cet édifice métabolique ? Ces substances, si elles existent dans le coeur, participent-elles au métabolisme cardiaque ?

A - La réserve glycogénique du coeur -

Le myocarde possède, comme les autres muscles, une réserve de glycogène relativement importante et l'existence de cette réserve est connue depuis fort longtemps (CRAMER, 1888 -29), et sa présence a été signalée non seulement dans le coeur des vertébrés, mais aussi dans celui des invertébrés (BOYLAND -30,31). Cependant, pour des raisons qui seront ultérieurement examinées, on trouve des discordances considérables entre les valeurs pour une même espèce, par les différents auteurs. C'est ainsi que, chez le chien, SCHENK (32), considère comme normal un taux compris entre 369 et 512 mg. par 100 g. de coeur tandis que ces limites sont 360 et 631 (moyenne : 465) pour CRUICKSHANK (33), 500 et 1.260 pour POLLACK, FLOCK, ESSEX et BOLLMANN (34,35), et 160 et 820 (moyenne : 510) pour BONG, JUNKERSDORF et STEINBORN (36) ; enfin dans un travail récent, CASTEN et MARSH (37), pratiquant sur le chien normal des biopsies du coeur, obtiennent un taux de glycogène de 697 mg. par 100 g. Chez le lapin, CAMIS (38), trouve un taux moyen de glycogène cardiaque de 490 mg. par 100 g. avec des variations comprises entre 204 et 690 mg., GAYDA (39), entre 98 et 113, LOEWI & WESELKO (40) entre 110 et 230, MAC PHERSON, ESSEX et MANN (41) entre 334 et 640 (moyenne 483), BONG, JUNKERSDORF & STEINBORN (36) entre 110 et 550 (moyenne 390), et MANSFELD (42) entre 78 et 347. Les écarts apparaissent plus significatifs encore entre les auteurs qui n'indiquent que les valeurs moyennes : 387 mg. pour 100 g. pour LIEBIG (43), 1.010 pour BUELL, STRAUSS & ANDRUS (44), 108 pour MACLEOD et PRENDERGAST (45), qui indiquent en même temps, un taux de 547 mg. pour 100 g. dans le myocarde du chien. Chez le rat, SCHRODER (46), indique que la teneur du myocarde en glycogène est de 1.045 mg. pour 100 g. tandis qu'EVANS (47), la fixe à environ la moitié de ce taux (497 mg. par 100g), LAWRENCE et MC CANCE (48) à 520 mg. et HEPBURN et LATCHFORD (49) à 204. Pour le chat, enfin, nous observons encore la même dispersion entre les résultats des divers auteurs : 1.020 mg. par 100 g. de coeur, selon BUELL, STRAUSS et ANDRUS (44), 338 mg. selon CAMIS (38) et, pour HINES, KATZ et LONG (50), 138 mg. pour 100 g. au lieu de 554 dans le muscle squelettique .

En dépit des difficultés du dosage et des écarts considérables que présentent leurs propres résultats, certains auteurs ont pu prétendre que le

glycogène n'est pas uniformément réparti dans le myocarde : SEKIGUCHI (51) indique pour le lapin : Ventricule gauche : 378 mg.

Ventricule droit : 437 mg.

pour le cobaye : Ventricule gauche : 467 mg.

Ventricule droit : 543 mg.

CRUICKSHANK et SHRIVASTAVA (52) donnent les valeurs suivantes pour le chien : Ventricule gauche 573 mg. (avec des valeurs extrêmes égales à 427 et 680), Ventricule droit : 609 (valeurs extrêmes : 386 et 737). BOYLE et MC DONALD (53) indiquent pour la même espèce la répartition suivante : Oreillette droite : 557 mg. Oreillette gauche : 767 mg. Ventricule droit : 888 mg. Ventricule gauche : 670 mg. Septum : 680 mg. par 100 g.; ces auteurs ajoutent, toutefois qu'ils n'accordent pas de signification à ces différences. C'est également ce qui résulte des indications de MC PHARSON, ESSEX, et MANN (41), selon lesquelles, chez le lapin, le taux du glycogène cardiaque est maximum dans les oreillettes, puis à l'apex et qu'il diminue régulièrement quand on se rapproche de la région ventriculaire, ces différences étant toujours peu importantes alors que celles qui s'observent d'un sujet à l'autre sont considérables.

Enfin, BLUM (54) a trouvé dans le coeur humain (normal) un taux de glycogène compris entre 320 et 1.040 mg. par 100 g. et n'a pas constaté de différences systématiques entre les différentes parties de l'organe.

Dans l'important travail qu'il a consacré, en 1934, à l'étude du glycogène cardiaque chez le rat, G. EVANS (47) a montré que cette réserve était caractérisée par une relative stabilité, dans les conditions physiologiques normales. Cette stabilité avait, d'ailleurs, antérieurement, attiré l'attention d'autres chercheurs qui ont même considéré qu'il y avait, dans cette stabilité, une preuve de l'incapacité du coeur à utiliser -même en cas de défaillance de la glycémie- sa réserve glycogénique comme aliment énergétique.

Sur la question de l'influence possible du régime alimentaire et du jeûne, les auteurs s'accordent, généralement à reconnaître la constance du taux du glycogène cardiaque, alors qu'on observe, dans les mêmes circonstances, une diminution importante du glycogène hépatique et du glycogène de la musculature squelettique (MACLEOD & PRENDERGAST -45), (LAWRENCE & MC CANE-48). Pour EVANS (47), le taux de la réserve glycogénique cardiaque augmente au début du jeûne et présente sa valeur maximum au bout de 48 heures. Cette indépendance du taux du glycogène cardiaque à l'égard de l'état de nutrition de l'animal se maintiendrait même, pour des jeûnes prolongés, pendant 56 heures alors que la réserve hépatique s'abaisse jusqu'à une valeur insignifiante (BONG, JUNKERSDORF & STEINBORN -36). CRUICKSHANK (33), et JUNKERSDORF & HANISCH (55), cependant, affirment que le taux du glycogène cardiaque, chez le chien, dépend du régime alimentaire, qu'il augmente avec un régime riche en hydrates de carbone et diminue avec un régime pauvre. LIEBIG (43), beaucoup plus récemment, a tiré des conclusions dans le même sens de ses études sur l'influence de la nutrition sur le taux du glycogène cardiaque chez le lapin. PATTERSON & STARLING (56), dans un travail déjà ancien, ont noté que le jeûne a pour effet de réduire l'extrême variabilité qu'ils avaient observée dans les taux du glycogène cardiaque, chez le chien : animaux nourris : 140 à 850 mg. de glycogène par 100 g. de myocarde : animaux au jeûne : 150 à 350 mg. et KREIBENBERG & WIESENHUTTER (57) ont observé, sous l'effet du jeûne, une diminution du taux du glycogène cardiaque de 510 à 350 mg. par 100 g. dans un travail qui présente, par ailleurs, d'autres résultats surprenants, tels qu'une élévation de cette même réserve glycogénique, sous l'influence de l'anoxie, de 520 à 708 mg. par 100 g. Inversement, GRUNKE, SCHUMANN & BOHM (58) observant chez le rat,

après un jeûne de 72 heures, alors que les animaux ont perdu de 12 à 15% de leur poids, une augmentation du taux du glycogène cardiaque qui passe de 475 à 554 mg. par 100 g. d'organe. Il y a lieu de remarquer qu'il n'est pas impossible que le taux du glycogène cardiaque présente des variations de courte durée, sous l'influence des conditions de nutrition du myocarde. HIGGINS, BERKSON & FLOCK (59) ont remarqué que le foie du rat présente au cours de la journée des variations de sa teneur en glycogène qu'ils ont rapportées aux oscillations des apports glucidiques consécutives à l'alimentation. Ces résultats ont été confirmés par HOLMGREN (60) et par EDLUND & HOLMGREN (61) qui ont mis en évidence l'existence d'un véritable rythme nycthéméral du glycogène hépatique dans lequel pourraient intervenir diverses régulations, hypophysaires en particulier (JONES -62). Récemment, KOHLER (63) a étendu ces résultats au muscle cardiaque. Le myocarde du rat présenterait, au cours de la journée, des variations cycliques de sa teneur en glycogène qui présenterait ainsi, deux maximum vers 1 heure (730 mg.) et 20 heures (650 mg.) et deux minimum vers 10 heures (420 mg.) et 22 heures (480 mg.). Ces oscillations seraient, cependant encore, selon cet auteur, indépendantes de l'état de nutrition de l'animal. Or, soit d'ailleurs qu'il existe, chez le rat, au cours d'une période de 24 heures, un cycle hypo et hyper-glycémique, indépendant des apports alimentaires (PITTS-64).

L'accord est, également, à peu près général sur le fait que, dans les épreuves anoxémiques, la réserve de glycogène du myocarde soit plus ou moins profondément altérée ; c'est à ce phénomène qu'il y a lieu d'attribuer -comme nous le verrons- la disparition rapide du glycogène cardiaque après la mort.

Les opinions divergent, par contre, sur l'effet que produit un travail considérable sur le niveau de la réserve glycogénique du myocarde. Contrairement à l'avis d'EVANS (47), qui, chez le rat, ne constate pas de variation du taux du glycogène du coeur dans un travail intensif, SCHULMANN (65), observe, également chez le rat, après 3 heures d'épuisement du sujet sur un tapis roulant ou dans une épreuve de nage forcée, un abaissement du taux du glycogène cardiaque de 508 à 250 mg. par 100 g. de coeur, environ. Le phosphagène et l'ATP diminuent parallèlement.

Temps	Glycogène	Phosphagène	ATP
0	480	11.00	19.50
2	290	6.00	13.00
3	260	5.00	10.00

Il constate, en outre, qu'après un entraînement durant 14 jours, pour une même épreuve, d'une durée de 2 heures, au tapis roulant, le taux du glycogène cardiaque ne s'abaisse plus qu'à 420 au lieu de 290 mg. par 100 g. L'auteur interprète ce résultat comme l'indication que le surcroît de travail -par suite de l'incapacité du flux sanguin à satisfaire le besoin accru d'oxygène- place le coeur dans un état d'anoxémie relative et que l'entraînement réalise, par une adaptation de la circulation coronarienne qui permet, alors, une augmentation du débit sanguin et la possibilité d'un ravitaillement suffisant en oxygène.

B - Les composés phosphorés à haut potentiel énergétique du coeur

En dehors des travaux anciens de SCHENK (66), dont les résultats s'accordent mal avec ceux des autres auteurs, la question de savoir si le phosphagène occupe la même place dans les processus chimiques qui accompagnent la contraction du coeur et celle du muscle squelettique a été clairement posée par CLARK, EGGLETON et EGGLETON dès 1932 (67). Ces auteurs trouvent, dans le ventricule du coeur de grenouille, un taux de phosphagène de 7.3 mg. par 100 g. au lieu de 51.3 mg. dans le muscle squelettique. Quant à l'indice de phosphagène, c'est à dire au rapport des taux de Phosphore engagé dans le phosphagène et de Phosphore minéral, il est de 0.63 dans le cas du coeur contre 3.60 dans celui du muscle. Chez la tortue, le taux du phosphagène cardiaque est plus faible encore (5.0 mg. p. 100 g.).

Chez les mammifères, EGGLETON et EGGLETON (68) trouvent pour le Cobaye, un taux de phosphagène de 5.2 mg. par 100 g., correspondant à un indice de phosphagène de 0.18, alors que PALLADIN et EPELBAUM (69), indiquent pour le coeur de cette même espèce 0.07 au lieu de 0.62 pour le muscle squelettique. CRUICKSHANK, MC CLURE et MC INTOSH, CRUICKSHANK (70), donnent respectivement pour taux et indice du phosphagène dans le coeur 6.0 et 0.22 chez le chat, tandis que BURNS et CRUICKSHANK (71) indiquent 6.1 et 0.18. Chez le chien les taux indiqués sont de 5.3, avec un indice-phosphagène de 0.19 (CRUICKSHANK -70) et 3.0 à 8.5 (POLLACK, FLOCK & BOLLMANN -35). Chez le lapin, BUELL, STRAUSS et ANDRUS (44) estiment le taux du phosphagène à 6.5 mg. par 100 g. dans le coeur au lieu de 34 mg. dans le muscle (chez le chat : 5.3 au lieu de 33) et SEKIGUCHI (72) à des valeurs comprises entre 6.1 et 7.31 tandis que FERDMANN et PEINSCHMIDT (73) indiquent, pour cette espèce un indice phosphagène égal à 0.14.

D'une manière générale, les auteurs s'accordent donc, sur le fait que le coeur est relativement pauvre en phosphocréatine, bien qu'ils assignent à ce composé un rôle aussi important dans la contraction du muscle cardiaque que dans celle du muscle squelettique. CLARK, EGGLETON et EGGLETON (67) ont justifié le taux très faible du phosphagène cardiaque, chez la grenouille et chez la tortue ; ils ont montré que cette quantité, si minime soit-elle, était encore très supérieure à celle qui est requise pour assurer une contraction systolique et que -puisque, dans les conditions du fonctionnement cardiaque normal, la resynthèse du phosphagène utilisé se produit à chaque repos diastolique- elle constitue, même une petite réserve énergétique. Les différences considérables des taux de phosphagène dans le muscle cardiaque qui s'observent d'une espèce à l'autre ont été rapportées par PALLADIN et EPELBAUM (74) et par FERDMANN et PEINSCHMIDT (75) aux différences des rythmes de contraction, le taux du phosphagène variant en raison inverse de la fréquence cardiaque.

En ce qui concerne l'ATP, les valeurs indiquées par les différents auteurs montrent des écarts moins importants avec les taux rencontrés dans le muscle squelettique : chez le Lapin : 39.0 mg. par 100 g. (BUELL, STRAUSS & ANDRUS 44), 23.0 (WEICKER -76), 13.9 (SEKIGUCHI -72) ; chez le chat : 48.4 (BUELL, STRAUSS & ANDRUS -44), 22.0 (BURNS & CRUICKSHANK -71) ; chez le chien : 24.0 (POLLACK, FLOCK & BOLLMAN -35), 28.0 (BURNS & CRUICKSHANK -71) ; chez le cobaye : 24.3 (EGGLETON & EGGLETON -68), chez le rat : 27.8 (GRAUER -77), 18.8 (CASTEN 78), ce dernier auteur, remarquant en outre que le taux de l'ATP est relativement constant au cours de la vie du rat, alors que celui de la phospho-créatine -qui est normalement de 8.6 mg. par 100 g.- s'abaisse jusqu'à 4.7 mg. au cours de la période de sénilité.

On a discuté la nature exacte du composé adénylique du coeur. Signalé dès 1930, dans le coeur de boeuf, par DRURY & SZENT GYORGUI (79) et désigné comme un dérivé de l'acide adénylique (BENNETT & DRURY-80), le nucléotide du muscle cardiaque différerait selon BEATTIE, MILROY & STRAIN (81) de l'ATP du muscle squelettique : il serait constitué par la juxtaposition d'une molécule d'acide adénosine-di-phosphorique et d'une molécule d'acide adénosine-tri-phosphorique, hypothèse qui a été, ultérieurement reprise par FURCHGOTT & SHORR (82), FLERD-MANN & GALLPERIN (83) reprenant l'étude du nucléotide cardiaque sont arrivés à des conclusions analogues.

Par ailleurs enfin, des expériences, in vitro, de COLWICK, KALCKAR & CORI (84) ont montré que des extraits de myocarde étaient capables d'oxyder le glucose après phosphorylation, suivant des étapes très comparables à celles suivies par cette oxydation dans le muscle squelettique.

Ainsi donc, le myocarde présente des quantités plus ou moins importantes de substances qui interviennent activement dans la contraction musculaire. Qu'une petite différence puisse exister concernant la nature du nucléotide, coferment de la lactacidogénèse, que le coeur soit beaucoup moins riche en phosphagène que le muscle squelettique, le myocarde possède cependant, un "capital énergétique" qui, selon SCHUMANN (45), se présente ainsi, en mg. pour 100 grammes de coeur, chez le rat :

Phosphagène :	11.0
ATP :	19.8
Glycogène :	478.0

c'est à dire un potentiel énergétique d'environ 120 grandes calories.

II - DEGRADATION DE LA RESERVE ENERGETIQUE DU MYOCARDE

A - Contraction musculaire et contraction cardiaque.

Des réserves énergétiques dont disposent le muscle squelettique et le muscle cardiaque sont fondamentalement constituées par les mêmes composés et s'y trouvent dans des proportions analogues, le glycogène constituant l'élément principal de cette réserve. La question qui se pose, maintenant, est celle des mécanismes d'utilisation.

On admet qu'en ce qui concerne le muscle squelettique, l'utilisation du glycogène se fait par deux groupes de réactions dont le second, seulement, comporte l'intervention de l'oxygène. La première phase de ces réactions, anaérobie, comprendrait les phénomènes de libération d'énergie qui permettent la contraction et aboutirait à la formation d'acide lactique ; la seconde phase serait celle de l'oxydation partielle de l'acide lactique couplée avec la reconstitution des 4/5 de glycogène primitivement dégradé (Réaction de Pasteur-Meyerhof). La consommation supplémentaire d'oxygène est évidemment proportionnelle à la quantité d'acide lactique à oxyder et constitue, donc, une mesure de l'activité métabolique du muscle. Dans la contraction tétanique, les deux séries de réactions se dérouleraient simultanément et la reconstitution partielle du glycogène utilisé aurait

pour effet de ralentir l'épuisement de la réserve. Cependant, le retour à l'état de repos n'est pas suivi d'un rétablissement immédiat d'une consommation réduite d'oxygène par le muscle : une consommation plus élevée se maintient aussi longtemps qu'il est nécessaire pour assurer l'oxydation complète de tout l'acide lactique qui s'est accumulé pendant le travail. C'est la libération de la dette d'oxygène.

En fait, les très nombreux travaux qui ont été consacrés à l'inventaire des réactions qui peuvent se dérouler en présence de broyats ou d'extraits de muscle pour amener le glycogène au stade de l'acide lactique n'ont pas permis d'établir définitivement quelles sont celles de ces réactions qui se déroulent dans la fibre musculaire "in Situ". S'il est certain que dans la contraction du muscle isolé en l'absence d'oxygène, la disparition du glycogène s'accompagne de lactacidogénèse, on tend actuellement à ne plus considérer l'acide lactique comme un échelon normal du catabolisme glycogénique dans le cas du fonctionnement en présence d'oxygène (MILLIKAN -4), (SACKS -85).

Le métabolisme glucidique du myocarde pose, évidemment, les mêmes problèmes avec des difficultés supplémentaires résultant du fonctionnement rythmique et continu de l'organe. Y a-t-il, durant chaque révolution cardiaque, une phase anaérobie génératrice d'acide lactique, suivie d'une phase aérobie de reconstitution de la réserve de glycogène ? Les données de MILLIKAN (4) sur la cinétique de la contraction du muscle squelettique, ne faisant plus intervenir la formation d'acide lactique comme étape essentielle du métabolisme, ont conduit certains auteurs à penser que le glycogène doit être considéré, pour le fonctionnement du myocarde comme une substance de secours n'entrant en jeu que si l'apport d'autres substances hydrocarbonées est soit insuffisant, soit inutilisable (BOGUE, CHANG & GREGORY -86), (EVANS, DE GRAFF, KOSAKA, MAC-KENSIE, MURPHY, VACEK, WILLIAMS & YOUNG -87), (RUHL & THADDEA -88).

Cependant, même si le glycogène n'est normalement pas utilisé par le coeur comme source d'énergie, on a pu montrer que, dans certaines circonstances particulières, il est susceptible de l'être ; les expérimentateurs ont également apporté un certain nombre d'informations sur la nature des autres sources glucidiques normalement utilisables par le myocarde (glucose, métabolites intermédiaires, acide lactique). Enfin, on a pu se demander si la consommation d'oxygène du myocarde présente, comme celle du muscle strié, des variations susceptibles d'être utilisées comme mesure de l'intensité du métabolisme cardiaque. Telles sont les questions que nous allons successivement examiner.

Les premières investigations sur le métabolisme énergétique du myocarde des mammifères ont été guidées par les résultats antérieurement acquis sur le muscle squelettique, d'une part, et sur le coeur des poikilothermes, de l'autre. On sait, en effet, que dans le premier cas, il y a lieu de distinguer entre un métabolisme de repos, caractérisé par un Q.R. voisin de 0.90 et ne dépassant pas 0.96 (MEYERHOF & SCHMITT -89), (HIMWICH & CASTLE -90) et un métabolisme de travail égal à 1, aussi longtemps que le muscle peut utiliser des hydrates de carbone comme source d'énergie (MEYERHOF & SCHMITT -89) (HIMWICH & ROSE -91). D'autre part, les travaux de CLARK, GADDIE & STEWART (92,93,94,95) ont montré que le coeur de grenouille, perfusé avec du liquide de Ringer, utilise ses hydrates de carbone dans une proportion d'environ 20% du métabolisme total et que l'addition, au liquide de perfusion, de glucose, élève cette fraction à environ 45%, sans que soit modifiée la quantité d'hydrates de carbone, provenant des réserves myocardiques qui est utilisée dans la contraction. En résumé, les travaux de CLARK et de ses collaborateurs montrent qu'il y a une relation de proportionnalité entre l'intensité du travail cardiaque et celle

du métabolisme total du coeur de la grenouille (CLARK & WHITE -96). L'addition de sucre au liquide de perfusion du coeur isolé a, ici, pour effet de modifier le type du métabolisme cardiaque en augmentant la part relative des hydrates de carbone dans le métabolisme global jusqu'à une proportion -qui ne semble d'ailleurs pouvoir être dépassée- de 45%. Selon EISMAYER & QUINCKE (97), l'utilisation du glucose, dans le coeur de grenouille porterait toujours, à la fois, sur le glucose apporté par le liquide de perfusion et sur les réserves hydrocarbonées du myocarde. Le Q.R. atteint, alors, une valeur de 0.87. Cette utilisation des glucides s'accompagne, comme dans le muscle squelettique, d'une production d'acide lactique sur l'existence de laquelle les auteurs s'accordent généralement, bien qu'ils soient d'avis divergents quant à la grandeur de cette production, ces divergences pouvant, d'ailleurs, être expliquées par les différences des méthodes utilisées, qu'il s'agisse de la perfusion de coeurs entiers (NAGAYA -98), (EISMAYER & QUINCKE -99) (CLARK, GADDIE & STUART-95), (CLARK & EGGLETON & EGGLETON -67), ou de lambeaux ventriculaires (WERTHEIMER -100). Nous aurons à revenir sur ce point lors de l'étude de l'utilisation du glucose par le coeur isolé et des effets de l'anoxie sur le métabolisme du myocarde.

Lorsqu'il s'agit du coeur de mammifères nous nous trouvons certainement en présence d'un type de fonctionnement très différent. On sait, en effet, qu'il n'est pas possible de réaliser, ici, comme pour le coeur de grenouille, des perfusions de longue durée avec un liquide privé de glucose et d'oxygène et, d'autre part, nombreux sont les auteurs qui ont observé -dans certaines conditions- un Q.R. égal à l'unité, ce qui indique, pour ces expériences, la possibilité d'une utilisation exclusive des glucides comme aliment énergétique. Or, il est évident que si le muscle cardiaque -tout comme le muscle squelettique- est capable d'accomplir du travail exclusivement au moyen de l'oxydation de réserves hydrocarbonées, il doit alors présenter un Q.R. égal à l'unité (MAC LEOD -101).

Une difficulté importante a surgi lorsqu'il a été question du coeur de mammifère ; l'impossibilité pratique de distinguer entre métabolisme de repos et métabolisme de travail. Il est certain que tous les procédés mécaniques ou pharmacodynamiques qui ont pu être proposés pour suspendre l'activité mécanique du coeur et déterminer par là, son métabolisme de repos, présentent trop de risques de perturbation du métabolisme pour qu'on puisse utiliser les indications qu'on a prétendu en tirer sur ce sujet. Ces observations sont d'ailleurs également valables pour les polkilothermes . CLARK & WHITE, par exemple (96, 102), estiment que, pour le coeur de grenouille, 1/4 du métabolisme total, estimé d'après la consommation d'oxygène, représente le métabolisme de repos, tandis que les 3/4 restants justifient la dépense énergétique supplémentaire nécessitée par la contraction, les processus métaboliques du repos et de l'activité étant, par ailleurs, selon ces mêmes auteurs (103), de nature différente .

Les premières déterminations ont été faites sur des préparations du type "coeur-poumons" ou "coeur isolé" et ont consisté en des mesures de la consommation d'oxygène associées à l'observation de la disparition du glucose dans le liquide de perfusion, sans que des estimations parallèles du stock d'hydrates de carbone du myocarde et de la formation d'acide lactique dans le liquide perfusant, aient été, systématiquement, opérées. Les procédés utilisés, tant pour l'expérimentation que pour les calculs, varient considérablement d'un auteur à l'autre.

Nous aurons donc à examiner, successivement : l'utilisation, par le coeur, du glycogène du myocarde, l'utilisation du glucose contenu dans les solutions perfusantes, l'utilisation éventuelle de sucres autres que le glucose et, enfin, l'utilisation des métabolites intermédiaires du catabolisme glucidique .

Nous devons, auparavant, indiquer quelles sont les conditions de concentration en produits hydrocarbonés qui caractérisent le système "milieu circulant - tissu cardiaque". En ce qui concerne le sang, la nature et la concentration de ces produits est connue depuis longtemps ; ce sont essentiellement du glucose et de l'acide lactique. La glycémie a, comme on sait, une valeur relativement fixe, comprise, dans les conditions normales chez la plupart des mammifères, entre 90 et 120 mg par 100 cc. de sang. La lactacidémie, normalement comprise, chez le chien, entre 15 et 35 mg pour 100 cc, est susceptible de variations plus considérables. Dans le tissu cardiaque, on trouve, de façon constante, de petites quantités de glucose et des divers métabolites intermédiaires du catabolisme glucidique et une quantité assez importante de glycogène.

B - L'utilisation des glucides par le cœur .

1°/- Glycogène

La démonstration de l'utilisation du glycogène cardiaque résulte du fait que des préparations de cœurs isolés réputées normales montrent une diminution régulière et continue du taux de la réserve glycogénique du myocarde. Nous avons dit, en effet, qu'il est actuellement admis que cette réserve présente un niveau assez remarquablement constant. Le fait que cette réserve diminue, au cours des expériences de perfusion, doit donc être interprété comme un indice du caractère non-physiologique de telles préparations et sera discuté à propos de la validité de ces méthodes .

Une tentative intéressante de mesure directe du métabolisme glycogénique du cœur de mammifère a été faite par FERDMANN & DVORNIKOVA (104). Ces auteurs ont déterminé la quantité du glycogène présent dans le cœur de la marmotte d'Asie (*Arctomys bobac*), en état de veille et en état d'hibernation. Dans ce dernier cas, le rythme cardiaque est extrêmement ralenti puisqu'il n'est plus que de 15 à 20 pulsations par heure au lieu de 2 à 300 pulsations par minute, chez les sujets en état de veille ; les dosages du glycogène cardiaque ont montré que le cœur "d'hiver" est trois fois plus riche en glycogène que le cœur "d'été". Parallèlement, on note une forte diminution de la lactacidémie. Les auteurs voient là une preuve directe de l'utilisation du glycogène dans la contraction cardiaque. Ces conclusions nous paraissent contestables : FERDMANN & DVORNIKOVA ont voulu, dans leur expérimentation, échapper aux critiques selon lesquelles un cœur isolé et perfusé ne saurait être identifié à l'organe fonctionnant dans les conditions physiologiques . Le cœur "hibernant" nous paraît, à priori, tout aussi éloigné des conditions de fonctionnement qui peuvent être considérées comme normales. Le taux élevé du glycogène traduit plutôt, à notre sens -comme nous le verrons ultérieurement- une prédominance de la glycogénogénèse en relation avec le rythme respiratoire ralenti et le taux élevé du CO₂ sanguin -phénomènes connus depuis longtemps chez les hibernants-, cet excès d'anhydride carbonique étant, normalement accompagné d'une diminution de la lactacidémie (CORDIER -105). Cette méthode avait, d'ailleurs, été antérieurement appliquée aux poïkilothermes par WERTHEIMER (106) qui, étudiant systématiquement mois par mois, le métabolisme hydrocarboné du cœur de grenouille, constate, malgré les différences considérables de l'activité cardiaque aux diverses époques de l'année, que le taux du glycogène est constant dans le myocarde et il en conclut que c'est aux dépens du sucre sanguin -et non du glycogène cardiaque- que se

fait le travail du coeur, le glycogène représentant une réserve stable, utilisable seulement dans les conditions d'un fonctionnement anormal.

a) - La réserve "statique" et le problème du "turnover" du glycogène.

Il résulte donc des données précédentes, d'une part, que le niveau du glycogène cardiaque est approximativement constant, d'autre part, qu'il constitue, vraisemblablement, une des sources importantes de l'énergie nécessaire à la contraction cardiaque. Cependant, si on compare la dépense énergétique du myocarde et la valeur de sa réserve glycogénique, on est frappé par la disproportion de ces deux grandeurs. SCHUMANN, se référant aux travaux de GREMELS (107), GOLLWITZER-MELER, KRAMER & KRUGER (108) et GOLLWITZER-MEIER, HAENSSEL & KRUGER (109), a calculé que la réserve glycogénique du coeur, d'un chien, par exemple -représente la couverture d'environ 2 minutes de fonctionnement de l'organe. Ces remarques ne concernent pas seulement le myocarde, mais s'appliquent à l'ensemble de la musculature. Les réserves de glycogène des tissus - le foie, excepté- sont relativement faibles si on les compare aux besoins énergétiques de l'organisme. Il y a donc lieu de penser que le glycogène entreposé dans les muscles est l'objet d'une utilisation et d'un remplacement rapides. On sait peu de choses, actuellement, sur les vitesses de ce "turnover" du glycogène. La plupart des conclusions concernant la régulation des processus qui y sont mis en jeu sont déduites des changements observés dans la quantité du glycogène qui peut être trouvée dans les tissus, en diverses circonstances. Or, il apparaît que la quantité de glycogène présente, à un instant donné dans un tissu, est la résultante de plusieurs processus évoluant à des vitesses différentes :

- 1).- Absorption du glucose par les cellules ;
- 2).- Phosphorylation du glucose ;
- 3).- Catabolisme et oxydation des glucides .

On sait que les vitesses de ces processus sont en relations plus ou moins étroites avec d'autres aspects du métabolisme, en particulier avec les concentrations "effectives" des composés intermédiaires tels que les phosphates ou l'ATP. On sait, d'autre part, qu'un certain nombre de facteurs hormonaux agissent comme modificateurs du taux du glycogène dans un certain nombre de tissus.

Que connaît-on de ce "turnover" du glycogène dans l'organisme ? Il faut distinguer, ici, entre le comportement du glycogène hépatique et celui du glycogène musculaire. En ce qui concerne le foie, cet organe représente la principale réserve de glycogène de l'organisme. On sait, aussi, que le niveau de cette réserve est extrêmement variable, qu'il est étroitement lié à l'état de nutrition du sujet et qu'il dépend essentiellement des quantités de substances glycogénogénétiques mises à la disposition de l'organisme par l'alimentation, qu'il s'agisse de glucides ou d'autres substances telles que les acides aminés ou les lactates. On sait, enfin, que le niveau de la réserve glycogénique du foie est réglé par un certain nombre de mécanismes hormonaux. En ce qui concerne la réserve glycogénique musculaire, nos connaissances sont plus fragmentaires encore. Nous n'avons, à peu près, aucun renseignement sur les muscles lisses, à l'exception de l'utérus (USUELLI -110) (WALAAS & WALAAS -111), (CSAPO -112), et de l'estomac de tortue (EVANS -113), nos connaissances sur le muscle cardiaque et le muscle squelettique sont encore très limitées. On admet, actuellement, que la seule source du glycogène musculaire est le glucose sanguin et on sait que, tant pour le muscle squelettique que pour le muscle cardiaque, les variations du taux du glycogène musculaire sont beaucoup moins étroitement liées au cycle alimentaire que celles du

glycogène hépatique. En fait, on ne sait rien sur le "turn-over" du glycogène musculaire. Aucune des questions suivantes, en particulier, n'a encore reçu de réponse définitive.

La réserve glycogénique du muscle représente-t-elle un dépôt inerte ou, au contraire, relativement mobile ? Cette réserve est-elle, constamment catabolisée et anabolisée à un rythme plus ou moins indépendant du niveau de la glycémie ? Pourquoi le taux du glycogène, relativement constant pour un muscle donné, présente-t-il des différences considérables pour les divers muscles striés ? Pourquoi le muscle squelettique et le muscle cardiaque se comportent-ils différemment dans l'édification et la mobilisation de leur réserve glycogénique ?

La notion de mobilité du glycogène apparaît donc comme fondamentale pour la solution de ces problèmes. Or, on sait, depuis déjà longtemps, que le glycogène peut être plus ou moins profondément engagé dans les structures cellulaires et qu'à côté d'un glycogène libre -et, en quelque sorte, immédiatement disponible- il peut exister des formes dans lesquelles le glycogène est, plus ou moins, solidement fixé aux éléments protéiques du protoplasme.

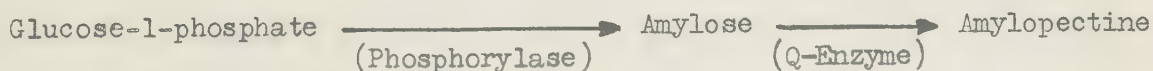
Dès 1886, KULZ (114), donnant une des premières méthodes de dosage du glycogène, distinguait une forme facilement et une forme difficilement extractibles et émettait l'hypothèse qu'une partie du glycogène devait être entraînée avec les protéines lors de la défécation. La notion du "lyo" et de "desmo-" glycogène a été définitivement établie par WILLSTAETTER & RHODEWALD (115), le desmoglycogène ou glycogène lié représentant, suivant la terminologie des auteurs, un symplexe "glycogène-protéine" (WILLSTAETTER & RHODEWALD-116). Cette notion a été systématisée par PRZYŁECKI (117-118) et appliquée au tissu musculaire par MYSTKOWSKI (119), WAJZER (120), et BLOOM, LEWIS, SCHUMPERT & CHEN (121), et au myocarde de quelques vertébrés par DAVIES, FRANCIS & STONER (122) et par GENKIN (123).

Dans l'état actuel de nos connaissances, on peut se demander si les différences de structure chimique ne correspondraient pas à une différence dans la participation de l'une ou l'autre forme comme source énergétique. Il y aurait, évidemment, intérêt à connaître les variations de la répartition entre les deux formes en rapport avec les actions hormonales, l'état de nutrition, le type d'alimentation, l'état de fatigue du muscle, etc... Les quelques informations que nous possédons, à ce sujet, tendent à montrer que le jeûne qui diminue considérablement, comme on sait, le niveau de la réserve glycogénique hépatique, amenuise surtout l'élément libre de cette réserve (BLOOM, LEWIS, SCHUMPERT & CHEN-121), que l'utilisation de la réserve glycogénique musculaire, dans la tétanisation faradique, se ferait surtout aux dépens de la forme liée (WAJZER -120). Cependant, si ces auteurs sont d'accord pour considérer que la resynthèse oxydative de la réserve, après épuisement porterait -tant pour le foie que pour le muscle- en premier lieu, sur la fraction desmo-glycogène, ils sont d'avis diamétralement opposé sur l'action de l'adrénaline à l'égard des composantes de cette réserve ; tandis que, pour WAJZER, cette action s'exerce uniquement sur le desmo-glycogène qu'elle libère de ses attaches protéiques, pour BLOOM et ses collaborateurs -comme, d'ailleurs, pour GENKIN (123), au contraire, elle n'agit que sur la fraction lyo-glycogène. LINDBERG enfin (124), étudiant le métabolisme hydrocarboné de l'oeuf d'ourain, -c'est à dire d'un tissu doué d'un métabolisme très actif- arrive à la conclusion qu'avant de s'engager dans la voie des phosphorylations oxydatives, le glycogène doit contracter, d'abord, une liaison protidique. Il émet, enfin, l'hypothèse que les formes d'association glycogène-protéine puissent être extrêmement variées, la "réactivité" plus ou moins grande de la réserve glycogénique pouvant, ainsi, être un reflet de la structure propre du

glycogène lui-même. WAJZER (125) est arrivé à des conclusions analogues en ce qui concerne la mise en réserve du glycogène par le foie et PRZYLECKI & WOJCIK (126) pensent aussi que le premier stade de la glycogénolyse hépatique consiste en une "libération" de la réserve stabilisée sous forme de glycogène lié.

- b) - Les notions actuelles sur la structure du glycogène sont-elles applicables au glycogène cardiaque ?

Après les recherches concernant le nombre des unités glucosiques engagées dans la molécule de glycogène (HAWORTH, HIRST & SMITH -127), (POLGLASE, SMITH & TYLER-128) et les caractéristiques des liaisons qui unissent ces diverses unités (SWANSON & CORI -129), de nombreux travaux ont été consacrés -en particulier par l'école de CORI- à l'étude du mode d'action des enzymes qui assurent la dégradation ou la reconstitution de la réserve glycogénique. Ces auteurs ont pu montrer que les processus glycogénolytiques résultent initialement de l'action de deux enzymes : une phosphorylase (GREEN & CORI -130), (CORI & GREEN -131), (CORI, CORI & GREEN -132), (SWANSON -133), et une amylo -1,6-glucosidase (CORI & LARNER -134), (HOBSON, WHELAN & PEAT -135), (MARUO & KOBAYASHI-136). Le mécanisme enzymatique de la dégradation comprendrait donc deux phases successives, réalisant par étapes la fragmentation de la molécule ramifiée de glycogène. La phosphorylase conduirait à la formation d'amylopectine ou de dextrines portant des ramifications constituées par une seule molécule de glucose, qui pourrait, ensuite, être détachée par l'action de l'amylo-1,6-glucosidase. Les différences d'activité de ces enzymes sur les glycogènes de diverses origines, s'expliqueraient par les différences de ramification entre les divers types de glycogène (SWANSON & CORI -137), (ILLINGWORTH, LARNER & CORI -138), (LARNER, ILLINGWORTH, CORI & CORI -139), et certaines anomalies du métabolisme glycogénique -maladie de Gierke - ont pu être justifiées, par ces mêmes auteurs, par des insuffisances d'activité enzymatique de la glucose-6-phosphatase (ILLINGWORTH & CORI -140), (CORI & CORI-141). Les mêmes enzymes interviennent, également, dans l'anabolisme glycogénique pour constituer, par étapes, une molécule de plus en plus ramifiée. CORI & CORI (142) ont montré que la synthèse du glycogène ne pouvait être réalisée par la phosphorylase seule qui, dans le muscle, ne conduit jamais - à partir du glucose-1-phosphate- qu'à des composés en chaîne ouverte du type amylose, mais que si on fait agir, simultanément, un second enzyme, enzyme de branchement, présent dans le foie comme dans le myocarde, on obtient un polysaccharide du type de l'amidon. HOBSON, WHELAN & PEAT (143) ont attribué à un enzyme spécial, le Q-enzyme, le pouvoir de réaliser la synthèse, par soudure de ramifications en -1,6, de polysaccharides du type glycogène à partir de glucose-1-phosphate. L'ensemble des transformations s'écrit, alors :



L'action isolée du Q-enzyme sur l'amylose conduit, comme l'ont vérifié NUSSENBAUM & HASSID (144), à un corps dont les propriétés sont très voisines de celles de l'amylopectine. La structure du glycogène synthétisé dépendrait, à la fois, de l'espèce considérée et des conditions physiologiques (SCHLAMOWITZ -145). Ces résultats ne concernent, cependant, que le glycogène hépatique du lapin : nous n'avons aucun renseignement de cet ordre sur la structure du glycogène cardiaque or, nous risquons de nous trouver, ici, en présence de différences importantes

car nous savons, par un travail de HERS & DE DUVE (146) que le mécanisme enzymatique principal qui fait passer le glucose à l'état de glycogène -et réciproquement- dans le foie, (glucose-6-phosphatase), n'existe, pratiquement, ni dans le muscle squelettique, ni dans le muscle cardiaque .

c) - Synthèse et dégradation enzymatique du glycogène cardiaque.

La phosphorylase du myocarde a été étudiée par SCHUMANN (147) qui a montré que l'activité de cet enzyme était fortement diminuée par la surrénélectomie. Quant aux autres enzymes susceptibles d'intervenir directement dans la dégradation et la synthèse du glycogène (amylase-1,6-glucosidase, enzyme de branchement), ils n'ont jusqu'ici -comme nous l'avons vu- été étudiés qu'à partir du foie ou du muscle squelettique.

Ces enzymes existent-ils dans le muscle cardiaque ? La dégradation et la synthèse de la molécule de glycogène se font-elles, dans le myocarde, par étapes comme dans le foie et le muscle squelettique ? Ces problèmes ne sont pas résolus. SUTHERLAND & CORI (148) ont montré -toujours sur le foie- que l'adrénaline agit en augmentant la quantité de phosphorylase active. Ces recherches n'ont été étendues, jusqu'ici, ni au muscle squelettique, ni au muscle cardiaque. Il semble cependant possible que la phosphorylase, elle-même, puisse être l'objet d'un véritable "turn-over" dont les étapes restent à établir.

2°/- La consommation du glucose par le coeur isolé.

Les déterminations du Q.R. du coeur isolé de mammifères ont donné des valeurs variant de 0.60 à 1.0, une même préparation présentant, parfois, au cours d'expériences d'une durée de 4 à 5 heures, des valeurs régulièrement décroissantes (C.L. EVANS -149-150), (STARLING & EVANS -151). Ces résultats tendraient donc à établir que, comme pour le coeur de grenouille, l'aliment normal du myocarde est un mélange comportant une certaine proportion de glucides qui -dans certains cas- pourrait atteindre 100%. CORKILL, DALE & MARKS (152), reprenant une observation de BORNSTEIN (153), ont montré que pour obtenir un Q.R. égal à l'unité, chez le chien ou le chat éviscérés, il était nécessaire de maintenir la glycémie à son taux normal et de réduire à son minimum la ventilation pulmonaire. CRUICKSHANK (154) a montré que ces conditions étaient aussi celles qui devaient être réalisées dans la préparation coeur-poumons lorsqu'on veut obtenir ce même résultat.

Les premiers travaux concernant l'utilisation du glucose par le coeur isolé ont été réalisés dès 1912. PATTERSON & STARLING (56), utilisant la préparation coeur-poumons de STARLING, sur le chien, fixent à une valeur comprise entre 0.8 et 3.8 mg. par g. de coeur et par heure la perte de glucose du liquide perfusant. KNOWLTON & STARLING (155) arrivent à des résultats du même ordre de grandeur tandis que GAYDA (39), opérant par perfusion du coeur isolé de lapin, trouvent une consommation de glucose comprise entre 3.88 et 10.2 mg/g.h., MC LEAN & SMEDLEY (156) entre 0.5 et 1.0 mg./g./h., MANSFELD (157), entre 2.2 et 3.4 et UNDERHILL & PRICE (158) entre 1.0 et 2.2 mg./g./h., cette consommation étant -selon ces auteurs- d'autant plus élevée que les animaux ont subi, préalablement un jeûne de plus longue durée. Chez le chat, RHODE (159), a trouvé que cette consommation variant entre 1.2 et 3.3 mg./g./h., et MANSFELD & GEIGER (160) entre 0.5 et 3.3 mg./g./h.

D'autre part, CRUICKSHANK & STARTUP (161), reprenant les déterminations de PATTERSON & STARLING (56), ont trouvé, pour le chien, une consommation de 4 à 6 mg. de glucose par gramme de coeur et par heure, avec une moyenne de 5.28 mg./g./h., soit environ le double des valeurs obtenues par leurs prédécesseurs. Ces mêmes auteurs ont indiqué qu'il y a lieu de tenir compte, dans ces déterminations de la consommation propre de glucose des poumons et ont estimé celle-ci à 0.7 à 0.8 mg. par gramme de coeur et par heure. Sur le même type de préparations BURN & DALE (162) ont trouvé des consommations de glucose comprises entre 1.9 et 3.7 mg./g./h. pour le coeur du chat et entre 1.60 et 2.48 mg./g./h. pour celui du lapin et constaté que, dans de telles conditions d'expérience, le Q.R. est toujours égal à l'unité ; HEPBURN & LATCHFORD (49), essayant de mettre en parallèle le taux de la réserve de glycogène du coeur du lapin et sa consommation de glucose, trouvent que celle-ci s'établit, dans les conditions du fonctionnement normal à 0.87 mg./g./h.

De nombreux auteurs, cependant, admettent que le coeur n'utilise normalement que des quantités de glucose très faibles ou nulles (KLEWITZ -163) (MC GINTY & MILLER -164), (RUHL -165), (EVANS, GRANDE & HSU -166), la consommation observée dans les préparations de coeurs isolés étant due soit à une modification du métabolisme -qui ne correspond plus, alors, au type physiologique-, soit à une glycolyse sanguine, soit à une glycolyse pulmonaire (dans le cas de la préparation coeur-poumons) exclusive ou prépondérante. C'est ainsi que la consommation du glucose par le tissu pulmonaire correspondant à 1 gramme de coeur est fixée à 0.7 - 0.8 mg./g. par CRUICKSHANK & STARTUP (167), à 0.84 mg. h. par HEMINGWAY & PHELPS (168) et à 1.13 mg./h. par EVANS, HSU & KOSAKA (169). Dans ces conditions, c'est à dire en tenant compte de la consommation propre des poumons, EVANS, GRANDE & HSU (166) fixent à 0.70 mg./g./h. la consommation du glucose du coeur, dans la préparation coeur-poumons et CRUICKSHANK (70) estime que, sous réserve des corrections nécessitées par cette consommation pulmonaire et par la glycolyse spontanée, l'accord est assez satisfaisant entre les résultats qu'il a obtenus en collaboration avec STARTUP (CRUICKSHANK & STARTUP -161) et ceux des autres auteurs.

CHANG (170) a montré, en 1937, que l'adrénaline augmente le métabolisme du myocarde et conduit celui-ci à épuiser sa réserve glycogénique, il en résulte, rapidement, un état d'insuffisance myocardique qui conduit à l'arrêt du coeur. Cependant, l'activité de l'organe peut être rétablie par une administration de glucose et on assiste, alors, à une reconstitution de la réserve de glycogène.

Ainsi donc, il semblerait, que dans les conditions qui ont été définies par les auteurs précédents, le coeur de mammifère soit susceptible d'utiliser du glucose. Cependant cette utilisation ne pourrait être augmentée lorsqu'on élève le taux du sucre dans le liquide perfusant, bien que, apparemment, l'hyperglycémie entraîne une accélération de la consommation du glucose du liquide.

Taux du glucose dans le liquide

Consommation

0.184 %
0.393 %

2.24 mg./g./h.
6.61 mg./g./h.

(CRUICKSHANK & SHRIVASTAVA -52)

En effet, comme l'ont montré CRUICKSHANK & STARTUP (161) cette augmentation entraîne, aussitôt, une glycogénogénèse cardiaque et l'utilisation propre du glucose par le coeur, dans une préparation coeur-poumons, s'établit aux environs de 4 mg./g./h. STADIE, HAUGAARD & PERLMUTTER (171), utilisant la

technique de Warburg, ont montré que ces résultats sont valables pour des coupes de myocarde et, qu'ici encore, l'intensité de la glycogénogénèse est proportionnelle à la concentration du glucose dans le milieu.

Il convient de rappeler, ici, les résultats obtenus par ASZODI (172) qui a montré -à la suite d'AMBRUS (173) que les résultats des déterminations faites sur les organes isolés sont difficilement comparables d'une technique et d'une espèce à l'autre (Consommations de glucose par des coeurs isolés - en mg. par g. et par heure - ; Rat = 29 ; Cobaye = 10 ; Lapin = 14 ; Chat = 7 ; Chien = 3) et que la consommation de glucose d'un coeur isolé de mammifère ne présente pas de rapport de proportionnalité avec le travail effectué par ce coeur : BAYLISS, MULLER & STARLING - 174) ont montré, de même, dans les conditions de la préparation coeur-poumons, que le glucose n'a pas d'effet spécifique sur le métabolisme cardiaque et RONA & WILENKO (175) -constatant que la consommation de glucose du coeur de lapin isolé et perfusé, est relativement constante et indépendante du taux du sucre du liquide perfusant- ont émis l'hypothèse que cette consommation devait être réglée par les facteurs de la glycolyse cellulaire, et, en particulier, par le niveau de la réserve glycogénique .

3°/- Autres sources hydrocarbonées d'énergie .

Les autres aliments hydrocarbonés utilisables par le myocarde en activité sont, d'une part, divers sucres et, d'autre part, les produits de dégradation des glucides, au premier rang desquels il faut placer l'acide lactique.

Dans le travail qu'ils ont consacré à l'étude de l'utilisation du glucose par le myocarde, MAC LEAN & SMEDLEY (156), confirmant les données antérieures de NEUKIRCH & RONA (176) ont montré que les coeurs isolés et perfusés du chien et du lapin sont capables d'utiliser non seulement le glucose, mais aussi le mannose et, à un moindre degré, le galactose, qu'ils n'utilisent ni le maltose, ni le xylose, et que le fructose -qui n'est pas métabolisé par le coeur du lapin- peut l'être par celui du chien, parfois presque aussi bien que le glucose, encore que ce dernier point soit controversé par STEINBERG (177). Chez les poïkilothermes, GADDIE & STEWART (178), ont établi des différences analogues sur le coeur isolé de grenouille.

Sur des coeurs de rats isolés et perfusés, BRAUN-MENENDEZ, CHUTE & GREGORY (179) et NAKAMURA, SAUNDERS, WABB, LAWSON & THIENES (180) ont montré que, parmi les nombreux métabolites intermédiaires glucidiques qu'ils ont utilisés, le pyruvate et, à un moindre degré, l'acétate et le B-hydroxy-butyrat sont capables de rétablir les contractions du coeur épuisé par une perfusion prolongée avec un liquide dépourvu de substrats et WEBB, SAUNDERS & THIENES (181-182) ont montré, sur des coupes de coeurs que tous les maillons du cycle tri-carboxylique sont capables d'augmenter la consommation d'oxygène du myocarde. PEARSON, HASTING & BUNTING (183), opérant à l'aide de pyruvate et d'acétate marqués par du carbone C14, sur des coupes de coeurs de rats, sont arrivés aux mêmes conclusions. OCHOA (184) enfin, a montré que des extraits de myocarde de rat sont capables de réaliser l'oxydation de l'acide pyruvique par des réactions couplées avec la phosphorylation de l'acide adénylique .

4°/- L'utilisation de l'acide lactique, par le coeur .

Le fait que du glucose disparaisse du liquide de perfusion ne nous renseigne pas sur le mode de l'utilisation éventuelle de ce sucre par le coeur. On sait, en effet, après les recherches de nombreux auteurs (REDFIELD & MEDEARRIS -185), (MC GINTY -186) (ROLSHOVEN -187), (RUHL & ROLSHOVEN -188), (EVANS & Collaborateurs -87) (BOGUE, EVANS & HSU -189) que le coeur, non seulement ne libère pas, au cours de son travail, d'acide lactique dans le sang, mais encore qu'il l'utilise comme source d'énergie, ce qui justifie partiellement les observations anciennes de KATZ & LONG (190) et de FURUSAWA & KERRIDGE (191) selon lesquelles le coeur serait beaucoup moins capable que le muscle squelettique de contracter une dette d'oxygène, le taux-limite d'acide lactique compatible avec un fonctionnement normal étant selon ces auteurs, beaucoup plus bas pour le myocarde que pour le muscle squelettique .

Cette consommation d'acide lactique est, normalement de l'ordre de 200 mg. par 100 g. de coeur et par heure (EVANS, GRANDE & HSU -166) c'est à dire environ 3 fois plus importante que la consommation de glucose. Aussi l'opinion est-elle assez fréquemment admise que l'acide lactique constitue la substance hydrocarbonée directement utilisée par le myocarde et que le glucose consommé le serait sous cet état, la lactacidogénèse préalable s'effectuant dans le sang ou les organes (COOK & HURST -192). Certains ont même pu imaginer la nécessité d'un passage à l'état de glycogène qui serait ensuite soumis au catabolisme oxydatif (GREMELS -193). On sait, en effet, que le myocarde est caractérisé par la présence d'une réserve de glycogène relativement stable qui est -chez le chien et le rat- de l'ordre de 500 mg. par 100 g. de coeur . BOGUE, EVANS & GREGORY (194), utilisant le coeur isolé du chien dans un circuit d'oxygénation artificielle qui leur permet d'écarter un certain nombre des objections de principe adressées à la méthode du coeur-poumons ont montré qu'un coeur, dont la réserve de glycogène a été, préalablement épuisée, reconstitue rapidement cette réserve si on le perfuse avec un liquide riche en glucose et pauvre en acide lactique tandis que cette restauration ne s'observe pas si les proportions relatives des deux métabolites sont inversées. D'autre part, BOGUE CHANG & GREGORY (86) ont établi que dans cette même préparation, oxygénée artificiellement, on n'observe pas de diminution de la réserve de glycogène si le liquide de perfusion contient une proportion suffisante de lactates, tandis que celle-ci s'épuise rapidement si ce taux tombe en dessous d'une certaine limite et ceci, même en présence de quantités importantes de glucose .

Il résulte du travail de C.L. EVANS et de ses collaborateurs (87) que, dans une préparation coeur-poumons de chien, ventilée par de l'air, un coeur de 90 à 100 g. prélève environ, par heure, 7 mg. de glucose et 234 mg. d'acide lactique, cependant que, dans le même temps, la glycolèse sanguine spontanée fait apparaître 14.3 mg. d'acide lactique par 100 cc de sang. Quand on ventile la préparation avec un mélange contenant de l'oxygène et 6.5% de CP2, on observe une consommation de glucose 10 fois plus forte, tandis que diminue le taux de la lactacidémie. Les auteurs pensent que cette diminution peut être due, à la fois, à un ralentissement de la lactacidogénèse sanguine par suite de l'abaissement du pH et à une augmentation de la consommation de l'acide lactique par le myocarde sous l'effet du CO₂. A l'appui de cette dernière hypothèse, SOKOLOWSKI (195), a montré l'action favorable de l'acide carbonique sur l'activité cardiaque. Dans leurs conclusions, d'ailleurs, EVANS et ses collaborateurs ne se prononcent pas sur le point de savoir si l'acide lactique prélevé

dans le sang par le coeur est directement oxydé ou s'il est préalablement engagé dans une phase glycogénogénétique, éventualité qui n'est généralement pas retenue par les divers auteurs. Ces déterminations ont été reprises par MC GINTY & MILLER (164) en comparant les consommations de glucose et d'acide lactique du coeur isolé et du coeur en place, chez le chien, à thorax ouvert. Les consommations de glucose ont été trouvées égales à 0.2 mg./g./h. dans le premier cas et 0.39 mg./g./h. dans le second, celles de l'acide lactique respectivement égales à 1.5 et 3.1 mg./g./h.

Il n'apparaît donc pas douteux que, d'une part, la consommation d'acide lactique soit, normalement, toujours plus importante que celle du glucose, d'autre part, que les résultats obtenus à partir d'une préparation de coeur isolé soient sensiblement différents de ceux fournis par l'organe in situ. RUHL (165) a confirmé l'ensemble de ces résultats : en dehors de l'état d'anoxie complète, le coeur ne produit pas d'acide lactique ; il en consomme (ceci soulève le problème de la dette d'oxygène du coeur sur lequel nous aurons à revenir), et, en dehors des états d'hyperglycémie, le coeur n'utilise que des quantités peu importantes de glucose. Chez le chien normal, cette consommation d'acide lactique est de l'ordre de 2.2 mg./g. heure.

Ainsi, les études poursuivies, jusqu'en 1935, sur le coeur de mammifère isolé nous montrent que le métabolisme glucidique de cet organe met en présence des quantités relativement stables de glycogène (réserve du myocarde), de glucose et d'acide lactique (sang ou liquide de perfusion).

L'ensemble des travaux précités montre que cet équilibre s'établit -pour un coeur de chien pesant environ 100 g.- entre 500 mg. de glycogène cardiaque et une consommation horaire de 70 mg. de glucose et de 200 mg. d'acide lactique dont la moitié, au moins, provient de la glycolyse sanguine. On conçoit que tous les facteurs capables de déplacer cet équilibre en agissant sur la concentration de l'un des facteurs soient des modificateurs du métabolisme cardiaque.

C - Etude de l'action du manque d'oxygène sur le coeur.

L'étude de l'action du manque d'oxygène sur le métabolisme cardiaque a fourni des documents d'utilisation souvent difficile, en raison des techniques utilisées pour cette étude.

Une première et importante série de travaux a été consacrée au coeur de grenouille bien que des différences fondamentales aient été signalées, depuis fort longtemps, entre le fonctionnement cardiaque des poikilothermes et celui des homéothermes (BODENHEIMER -196). C'est ainsi que CLARK, GADDIE & STEWART(197) ont montré que ce coeur isolé et perfusé avec du liquide de Ringer non oxygéné, s'arrête rapidement de battre et que cet arrêt se produit lorsqu'il s'est accumulé assez d'acide lactique pour déplacer le pH du sang jusqu'au point où la glycolyse devient impossible. Ils ont montré dans un travail sur le coeur du chat, que la quantité d'acide lactique produite, dans ces conditions, fait passer le pH du tissu de 7.5 à 6.5 et que le délai de survie représente le temps nécessaire à la saturation de l'alcalinité totale du myocarde. Au cours des 10 premières minutes, il y a, ainsi, pour 1 cc de liquide excrétion de 1 mg. d'acide lactique par g. de tissu et rétention d'environ 0.5 mg. dans le ventricule ; il apparaît que le ventricule de grenouille peut neutraliser, environ, 1.5 mg. d'acide lactique et que les 2/3 de cet acide sont neutralisés par les bases tissulaires.

Ceci représente la limite de la capacité-tampon et l'acide ultérieurement produit passe dans le liquide de perfusion sous forme libre. Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux obtenus par FURUSAWA & KERRIDGE (191) qui, reprenant des travaux de KATZ & LONG (190), et de KATZ, KERRIDGE & LONG (198) ont montré qu'une production de 1.5 mg. d'acide lactique fait passer le pH du coeur du chat de 7.5 à 6.5 et de ceux de BRODY (199) qui constate que la libération de 1 à 1.25 mg. d'acide lactique fait passer le pH du coeur de grenouille de 7.5 à 6.5.

Si, dans les conditions de l'anaérobiose, on maintient, dans le liquide de perfusion, une alcalinité suffisante, le coeur isolé peut maintenir son activité en utilisant le glucose de la solution (BACHMANN -200), (FREUND & KONIG -201), (MARTINI -202), (CLARK, GADDIE & STEWART -197). Ces mêmes auteurs (203) ont montré, qu'en état d'anoxie, le coeur isolé de grenouille ne pouvait maintenir son activité que pour une valeur du pH égale ou supérieure à 8. Ils ont noté que la consommation de glucose et la formation d'acide lactique étaient, alors, beaucoup plus élevées qu'en présence d'oxygène. La lactacidogénèse cardiaque qui est normalement de l'ordre de 0.03 mg./g./h. peut alors atteindre 3.5 mg./g./h.

En ce qui concerne le coeur de mammifère, BOGUE, CHANG & GREGORY (86) utilisant le coeur isolé du chien, ont montré que, dans le cas d'une augmentation progressive de l'anoxie, le coeur continue à utiliser du glucose et de l'acide lactique. L'insuffisance cardiaque apparaît brusquement lorsque la pression partielle de l'oxygène atteint de 30 à 15 mm de mercure. Ce n'est qu'au stade final de l'asphyxie que le coeur commence à produire de l'acide lactique à partir de ce moment, le taux du glycogène cardiaque diminue progressivement. Ces résultats ont été confirmés par RUHL & THADDEA (88).

Les travaux concernant les variations des réserves énergétiques du myocarde dans l'anoxie, ont porté sur l'ATP, le phosphagène et le glycogène.

En ce qui concerne l'ATP et le phosphagène, WEICKER (76) étendant aux mammifères les résultats obtenus sur le coeur isolé de grenouille par CLARK, EGGLETON & EGGLETON (67) a montré que les coeurs isolés du chat et du lapin présentent, au cours de leur perfusion en anaérobiose une diminution sensible de leurs taux de phosphagène et d'ATP. Ces résultats ont été confirmés par BURNS & CRUICKSHANK (71) qui, opérant dans des conditions analogues sur le coeur du chat, observent des diminutions du taux de ces substances qui arrivent respectivement, pour des épreuves d'anoxie complète, à 20% (Phosphagène) et à 40% (ATP) de leurs valeurs normales dans le myocarde, la disparition du phosphagène précédant celle de l'ATP. CHANG a étendu la validité de ces résultats aux fragments d'organe. Il a montré (204), en plaçant une oreillette isolée d'un coeur de lapin dans l'azote, que, au moment de l'arrêt des contractions, le taux de l'ATP n'est plus que le tiers du taux normal. Opérant ultérieurement sur le lapin intact (205), il a constaté que les taux de la phosphocréatine et de l'ATP sont, au moment de l'arrêt du coeur, aux 3/4 de leurs valeurs normales et qu'ils continuent à diminuer, après la mort, jusqu'à disparition complète. SCHUMANN (65) a confirmé ces résultats en plaçant des rats dans une atmosphère d'Azote pur. Le tableau suivant rend compte de la diminution rapide du taux des substances riches en énergie et de la disparition précoce du phosphagène (mg. p. 100 g.)

Temps	Phosphagène	ATP
0	11.00	19.50
20 s.	4.50	15.50
40 s.	3.00	12.50
60 s.	2.50	10.00

GRAUER (77) enfin, a également confirmé ces données en opérant l'obstruction de la trachée -par clamping- chez le rat : il observe une chute du taux de l'ATP de 27.8 à 3.0 mg. par 100 g. de coeur.

En désaccord avec la plupart des autres auteurs, WOLLENBERGER (206) ne constate pas de diminution de la phosphocréatine et de l'ATP dans le coeur du chien - en préparation coeur-poumons- au cours de la défaillance cardiaque spontanée ; pour lui, la caractéristique biochimique de la "défaillance" ne serait pas l'épuisement des composés phosphorés à haut potentiel énergétique indispensables à la contraction, mais l'inaptitude d'un tel myocarde à utiliser l'énergie libérée par la dégradation de ces composés.

C'est G. EVANS (47) qui, le premier, a indiqué, à la suite d'une expérimentation sur le chien intact, qu'une diminution du taux de l'oxygène dans l'air inspiré entraînait un abaissement du niveau de la réserve glycogénique du myocarde. La constance de la quantité de glycogène normalement présente dans le coeur est tenue, par cet auteur, pour une preuve de la non-utilisation de cette réserve, dans les conditions physiologiques du fonctionnement cardiaque. Dans les expériences qui ont été rapportées plus haut, CHANG (204) a observé que, au moment de l'arrêt asphyxique, le taux du glycogène, dans l'oreillette isolée du lapin représente les 2/3 de la valeur normale de ce taux, alors que, chez l'animal intact, la perte du glycogène peut affecter les 9/10 de la réserve totale (CHANG -205) et GRAUER (207) a montré que la survie du coeur en anoxibiose était directement liée à la possibilité d'utilisation de sa réserve glycogénique.

SCHUMANN (208) a repris ces expériences, chez le rat, par une autre méthode. Il soumet les animaux à une dépression barométrique progressive et note que le myocarde ne manifeste de diminution du taux de son glycogène qu'à partir d'une altitude fictive de 7.000 mètres et que, à 10.000 mètres, il ne reste plus, dans le tissu cardiaque, que 15% de sa réserve glycogénique normale. Dans une atmosphère d'Azote pur, il observe une vidange du même type mais plus rapide, le niveau de 15% étant atteint en 2 minutes 30, environ. Dans des expériences analogues, VAN MIDDLESWORTH, KLINE & BRITTON (209) constatent, chez le rat, après un séjour de 4 heures à l'altitude fictive de 8.000 mètres, une baisse du taux du glycogène cardiaque de 580 à 380 mg. par 100 g. Enfin, FERNANDEZ & GONZALEZ (210) ont rapporté que le lapin, non anesthésié, placé en position verticale, présente un syndrome de syncope orthostatique dû à la surcharge du coeur en sang veineux. Cet accident est caractérisé -au point de vue électrocardiographique, en particulier- comme un état anoxique : les auteurs constatent, chez le sujet atteint de ce trouble, une diminution du taux du glycogène cardiaque qui passe d'une moyenne de 337 à 205 mg. par 100 g.

SCHUMANN (65) a encore montré que si on augmente considérablement le travail du coeur, en épuisant des rats par la fatigue - sur le tapis roulant ou

par une épreuve de nage forcée- on provoque une nette diminution du taux du glycogène cardiaque, diminution qui peut, d'ailleurs être réduite si on soumet les animaux à un entraînement préalable : ce résultat a été interprété comme une manifestation d'anoxie cardiaque partielle, la circulation coronarienne n'arrivant plus à satisfaire les exigences en oxygène du cœur surmené et l'entraînement réalisant une adaptation de cette circulation à ces besoins accrus.

Les travaux de BOGUE, CHANG, EVANS & GREGORY, antérieurement cités, montrent que le cœur isolé, placé dans le circuit d'un oxygénateur, augmente considérablement, quand on élève le travail qui lui est imposé, sa consommation d'oxygène et de glucose, en même temps qu'il se forme de l'acide lactique. On peut interpréter, dans le même sens, les observations de GOTTDENKER & ROTHBERGER (211) qui ont constaté que, dans l'insuffisance cardiaque spontanée, malgré une importante vaso-dilatation compensatrice des coronaires (141 cc/minute au lieu de 53 cc/minute) la consommation d'acide lactique du cœur fait place à une lactacidogénèse avec émission de l'acide formé dans le sang. Des travaux récents ont apporté de nouveaux résultats dans ce sens, par l'étude expérimentale de l'occlusion des coronaires (RAJSKINA -212). On note, dans la zone de l'infarctus expérimental, une diminution du taux du glycogène et une élévation de celui de l'acide lactique. La levée de la ligature ramène le taux de l'acide lactique à sa valeur normale sans qu'il en soit de même pour celui du glycogène.

Ainsi donc, en conclusion, il paraît établi, sans toutefois qu'on ait exactement précisé ni les types d'anoxies réalisés, ni les modalités de la vi-dange glycogénique, qu'un manque d'oxygène entraîne une modification du métabolisme cardiaque qui se traduit, en dernière analyse, par un épuisement de la réserve glycogénique du cœur.

Cependant, cette susceptibilité du myocarde à l'anoxie soulève deux questions : d'une part, elle justifie, peut être, les irrégularités considérables que nous avons signalées, concernant le taux du glycogène cardiaque observé par les divers auteurs - et nous examinerons ce point avec l'étude des méthodes de dosage-, d'autre part, elle introduit un certain nombre de remarques qui peuvent être faites à l'égard des méthodes utilisées dans les recherches physiologiques sur le myocarde et, en particulier, à l'égard des dispositifs du type "cœur-poumons".

CRITIQUES A LA TECHNIQUE "COEUR-POUMONS ISOLES".-

Les travaux les plus anciens qui aient été entrepris sur le métabolisme du myocarde ont été conduits à l'aide de préparations de cœurs isolés en perfusion (LOCKE & ROSENHEIM -213). Cependant, il est rapidement apparu aux auteurs que cette méthode, satisfaisante lorsqu'on perfuse, avec un liquide bien oxygéné, un myocarde mince tel que celui de la grenouille (WERTHEIMER -100), modifiait considérablement le métabolisme myocardique dès que le tissu cardiaque présente une certaine épaisseur et, qu'en particulier, on pouvait noter sur de telles préparations une diminution sensible du taux du glycogène. AMBRUS (173) signale, dès 1927, que le type d'appareil utilisé dans la perfusion du cœur de chat peut modifier considérablement les résultats obtenus dans la mesure de la consommation du glucose par le myocarde et, même chez la grenouille, CLARK & WHITE (103), et CLARK, EGGLETON & EGGLETON (214) ont signalé qu'une perfusion prolongée du cœur entraîne des modifications du métabolisme. Les travaux effectués sur le lapin, par WITTING, MARKOWITZ & MANN (215), MACPHERSON, ESSEX & MANN (41) et par

SPRAGUE (216) s'accordent à constater qu'en 2 heures de perfusion avec un liquide glucosé le taux du glycogène passe des environs de 450 mg. par 100 g. au $\frac{1}{3}$ de cette valeur (150 mg. par 100 g.). Des expériences comparatives ont été faites par de nombreux auteurs : celles de MAC GINTY & MILLER (164), sur le cœur du chien, isolé d'une part, et en place -à thorax ouvert- de l'autre, montrent que, dans ce dernier cas, la consommation d'acide lactique est de 3.1 mg.g./h. celle du glucose de 0.39 mg. et celle de l'oxygène de 5.1 cc, tandis que pour le cœur isolé, ces consommations sont respectivement égales à 1.5, 0.2 mg et 3.5 cc soit $\frac{1}{2}$: $\frac{1}{2}$ et $\frac{7}{10}$ de ce qu'elles sont pour l'organe en place.

C'est pourquoi la recherche et l'utilisation de montages expérimentaux aussi 'physiologiques' que possible, c'est à dire capables de maintenir -spontanément- constant le taux du glycogène pendant des temps relativement longs a été considéré comme une condition absolument nécessaire à la validité de telles études.

Bien que la préparation "cœur-poumons", de type STARLING (KNOWLTON & STARLING -217), ait été utilisée par, à peu près, tous les auteurs qui, il y a vingt ans, ont étudié le métabolisme du myocarde, la validité de ces expériences a été suspectée par un grand nombre de ceux qui se sont livrés à ces études. Des déterminations comparatives de CRUICKSHANK & SBRIVASTAVA (52), montrent pour une même espèce, des différences systématiques de l'ordre de 10% en moins pour la préparation "cœur-poumons" par comparaison avec l'utilisation du glucose par le cœur in situ. EVANS, GRANDE & HSU (166) comparant les consommations d'acide lactique observées avec divers systèmes de perfusion cardiaque et ceux fournis par la détermination différentielle du taux de la lactacidémie coronaire afférente et efférente, trouvent, par ce dernier procédé, 2.60 mg./g./h. au lieu de 2.0 mg. environ, pour les deux méthodes de perfusion qu'ils emploient. CRUICKSHANK a indiqué d'autre part (154) que -bien qu'il n'ait pas constaté de différences sensibles entre les taux du glycogène cardiaque de la préparation "cœur-poumons" et du cœur in situ (ce qui s'explique, à notre avis, par la dispersion considérable de ses résultats et par le petit nombre de ses expériences)- l'ensemble des manipulations, tant sur l'organisme que sur le liquide perfusant, qu'exige le montage d'une préparation "cœur-poumons" entraîne des modifications profondes de l'équilibre du système "tissu-milieu intérieur" et, en particulier, une perte de 25 à 40% de l'anhydride carbonique initialement présent dans le liquide. Aussi, prescrit-il de ne pas faire de détermination du Q.R. avant qu'un délai d'au moins 1 heure soit écoulé après l'achèvement du montage. Il n'est pas nécessaire d'insister sur les risques que comporte un tel mode opératoire : il est évident que l'établissement d'un nouvel équilibre des tensions gazeuses dans le liquide de perfusion peut profondément retentir sur les facteurs qui conditionnent le métabolisme cardiaque et les amener, eux-mêmes, à un nouvel équilibre qui, pour être plus ou moins stable, n'en est pas moins profondément différent de celui qui existait dans le fonctionnement physiologique, in vivo. Nous avons dit, en outre, à propos de la consommation d'oxygène, l'incertitude qui résulte de l'ignorance où l'on se trouve, dans ce cas, de la fraction du métabolisme total observé que représente le métabolisme propre du tissu pulmonaire, bien que EVANS & STARLING (218) aient pu montrer que les poumons n'interviennent pas pour modifier le type du métabolisme cardiaque, dans la préparation "cœur-poumons" et que ce métabolisme est du même type dans le cas d'une oxygénation normale et dans celui d'un état anoxique.

Les remarques de CRUICKSHANK ne font, d'ailleurs, que reprendre les conclusions de nombreux auteurs qui avaient indiqué, que, tant pour le cœur

perfusé que pour la préparation "coeur-poumons", les conditions expérimentales étaient peu physiologiques, que la libération de l'anhydride carbonique ne se faisait pas dans des conditions normales, qu'il y avait -dans de nombreux cas- une lactacidogénèse anormalement élevée et que, par suite, les mesures du Q.R. sur de telles préparations, n'avaient pas de signification quant à la nature du métabolisme oxydatif (KILBORN -219). (KILBORN, SOSKIN & THOMAS -220), (BORNS-TEIN -153), (FERGUSON, IRVING & PLEWES -221), (ANDERSON, CLEGHORN, MACLEOD & PETERSON -222), (PETERSON - 223).

Les tentatives faites pour résoudre cette difficulté, en substituant aux poumons un oxygénateur, ont été peu satisfaisantes, car il apparaît, alors, une hémolyse souvent importante qui constitue un nouveau facteur de perturbation du métabolisme glucidique (IRVING - 227), (REID & NARAYANA - 228). Il convient de signaler, enfin que, dans l'étude importante qu'il a consacrée au métabolisme du myocarde, WOLLENBERGER (206) a montré que, dans la préparation "coeur-poumons", le taux de la phosphocréatine est toujours beaucoup plus élevé que dans le coeur in situ.

Ainsi donc, lorsqu'on isole le coeur ou une partie, plus ou moins importante, de l'appareil circulatoire en vue d'étudier le métabolisme cardiaque, des critiques valables mettent en question la validité des résultats ainsi obtenus. Il était nécessaire, pour lever ces objections, d'opérer sur l'animal entier, c'est à dire de placer le sujet dans les conditions dont on désire étudier l'influence sur le métabolisme du myocarde, de le sacrifier et de se livrer, alors, à l'inventaire de la réserve énergétique de son myocarde. Un tel mode opératoire exigeait, évidemment, que fussent éliminées les causes de variations fortuites c'est à dire que fussent multipliées les déterminations. C'est dans cette voie que ce sont, généralement, orientées les recherches récentes.

La rapidité des variations métaboliques dont le myocarde est le siège justifie les difficultés rencontrées par les auteurs qui ont voulu utiliser, pour cette étude soit les mécanogrammes cardiaques, soit l'action d'agents pharmacologiques. Certains ont alors pensé aux manifestations de l'activité myocardique capables de suivre le plus rapidement possible toute modification du chimisme musculaire, les modifications électrocardiographiques. Selon l'expression de LANG (229), la méthode électrocardiographique présente "d'immenses possibilités pour les recherches sur la pathologie du myocarde et la découverte des diverses modifications biochimiques qui sont du plus haut intérêt pour la clinique ". Nous allons examiner rapidement ce qui, en fait a pu, jusqu'ici être exploité de ces "immenses possibilités ".

Toutes les recherches qui ont été poursuivies dans ce domaine ont été guidées par les constatations -relativement faciles à interpréter en termes physiologiques- concernant l'insuffisance coronarienne, dans laquelle on constate, sous des variations individuelles souvent considérables, des éléments constants qui sont l'abaissement du segment ST et l'applatissement -voir même l'inversion- de l'onde T, phénomènes qui ont pu être considérés comme les signes d'une insuffisance du ravitaillement en oxygène, encore que les avis divergent sur la signification de l'onde T, SIEGEL & UNA (230, 231) la considérant comme le "reflet électrocardiographique de la formation de l'acide lactique dans le myocarde" tandis que GOLDENBERG & ROTHBERGER (232) étudiant l'électrocardiogramme d'animaux intoxiqués par l'acide monoïode-acétique, concluent que l'onde T ne saurait, aucunement, être considérée comme le signe d'une phase de lactacidogénèse dans l'activité cardiaque. EGGERS & SCHUMANN (233) ont

étendu ces résultats au rat soumis à une anoxie, réalisée au caisson à dépression ; ils observent, alors, des signes électrocardiographiques du même type, à partir du moment où la pression passe de 300 à 260 mm de mercure, c'est à dire entre 7.200 et 8.000 mètres d'altitude fictive, ce qui correspond aux résultats obtenus antérieurement, par SCHUMANN (208), au moyen de dosages chimiques de la réserve glycogénique du myocarde. DALE (234) a essayé d'établir, sur le ventricule isolé de grenouille, une relation entre la forme et la durée de l'électrocardiogramme et la nature du métabolisme cardiaque : il a constaté que la réponse électrique est relativement indépendante du type de fonctionnement métabolique, mais que le manque d'oxygène diminue considérablement la durée de cette réponse. HEGGLIN & GRAUER (235) ont établi qu'il existe une relation de proportionnalité entre la longueur du segment QRST de l'électrocardiogramme et le taux du glycogène cardiaque : dans l'asphyxie -et aussi dans l'insuffisance coronarienne- on observe un raccourcissement constant et caractéristique de ce segment. De même pour WENDT (236), l'insuffisance cardiaque serait caractérisée, chimiquement, par la prédominance des processus anaérobiques sur les phénomènes aérobie et, électrocardiographiquement, par la dépression du segment ST qui correspondrait, ainsi, à la phase d'utilisation de la réserve glycogénique.

GRAUER (207, 77) enfin, reprenant les observations antérieures d'HEGGLIN & GRAUER (235), a pu montrer que l'allongement du complexe QRST qui s'observe dans l'insuffisance cardiaque est dû à une perturbation du métabolisme de l'ATP consistant, essentiellement, en une diminution de l'activité ATP -asique du coeur et SMIRNOV (237) , a conclu de ses études comparatives sur les activités biochimiques et électriques du myocarde dans la phase de restauration, que c'est l'onde T de l'électrocardiogramme qui est le signe du déroulement de ces processus et que les altérations de son tracé doivent être interprétées comme le signe de modifications intervenant au cours de cette phase de l'activité chimique du coeur.

Ainsi, mis à part les derniers résultats qui viennent d'être cités, les données que nous possédons actuellement sur les relations entre les diverses manifestations de l'activité du myocarde sont encore extrêmement sommaires. Sans doute, la quasi-totalité du complexe QRST représente-t-elle des phénomènes pest-contractiles et englobe-t-elle, par conséquent, les phases anaérobie et aérobie du métabolisme, cette dernière se manifestant, plus spécialement, dans l'onde T de l'électrocardiogramme. Ces signes, précieux pour l'interprétation clinique de la pathologie cardiaque sont encore peu utilisables pour les recherches concernant la biochimie du myocarde. Aussi les méthodes chimiques ont-elles conservé, en ce domaine, une importance primordiale. C'est à ces méthodes que nous avons fait appel, exclusivement, dans la partie expérimentale de ce travail et c'est par leur étude que nous commencerons l'exposé de nos recherches personnelles.

III - LA CONSOMMATION D'OXYGENE, MESURE DE L'ENERGETIQUE DU MYOCARDE -

Les réserves énergétiques du myocarde ayant été définies, la première question qui s'est posée a été de mesurer l'activité métabolique du coeur en

activité et un premier groupe de travaux a eu pour objet la détermination de sa consommation d'oxygène. Ces mesures ont souvent été associées à celle du Q.R. dans le but de connaître la nature du matériel énergétique utilisé. Chez le chien sur une préparation cœur-poumons, les auteurs s'accordent à considérer comme normale une consommation comprise entre 2.50 et 4.00 cc d'oxygène par gramme de cœur et par heure : 3.24 cc/g./h. (STARLING & EVANS -151), 3.96 cc/g./h. (CRUICKSHANK & STARTUP -161), 2.82 cc/g./h. (EVANS, GRANDE & SHU -166), 3.15 cc/g./h. (GOLLWITZER-MEIER, KROETZ & KRUGER -49, 238). GOLLWITZER-MEIER, KROETZ & KRUGER (108) ont montré que cette consommation, normalement voisine de 2.39 cc/g./h. pour une préparation cœur-poumons de chien, peut atteindre 5.31 cc dans le cas d'insuffisance cardiaque spontanée. Les auteurs ont insisté sur les variations considérables qui peuvent résulter, dans de telles préparations, des changements de l'oxygénation sanguine qui peuvent survenir au cours de la traversée pulmonaire.

Bien que MC GINTY & MILLER (164) aient montré qu'il n'y a pas de différence notable entre la consommation d'oxygène du cœur perfusé et du cœur in situ (3.5 cc/g./h.) les critiques qui peuvent être opposées à la validité des résultats obtenus sur la préparation cœur-poumons (on admet, selon EVANS (149) que sur les 4 à 6 cc d'oxygène que consomme en une heure 1 g. de préparation cœur-poumons, 1 cc environ représente la consommation propre du tissu pulmonaire) ont conduit ECKENHOFF, HAFKENSCHIEL, LANDMESSER & HARMEL (239) à reprendre ces déterminations, chez le chien, in vivo ; les résultats de leurs expériences donnent des valeurs beaucoup plus élevées que celles qui avaient été obtenues précédemment : 5.28 cc d'oxygène par g. de cœur et par heure, tout en confirmant les conclusions de GOLLWITZER-MEIER, KRAMER & KRUGER (108) et de GOLLWITZER-MEIER, HAENSEL & KRUGER (109) ; quant aux facteurs mécaniques qui règlent l'intensité de la consommation de l'oxygène par le cœur.

Chez l'homme, enfin, BING, HAMMOND, HANDELSMAN, POWERS & SPENCER (240), opérant par cathétérisme coronarien, ont fixé cette consommation à 4.68 cc par gramme de cœur et par heure et confirmé, dans leur ensemble, les données précédentes.

La question de savoir si le cœur est susceptible de contracter une " dette d'oxygène " a préoccupé de nombreux auteurs. Cependant, excepté quelques travaux qui ont montré, in vitro, que les coupes de cœur n'étaient pas capables -comme les coupes de muscle squelettique utilisées comme témoins- de compenser un manque d'oxygène de quelque durée (BRODY -241, FENN -242), les conclusions données par les divers auteurs ne sont que l'interprétation de leur conception propre du métabolisme cardiaque.

SCHUMANN (243-244) considère comme établi le fait que, dans le cas d'une oxygénation suffisante, le muscle cardiaque complète, à chaque phase aérobie, son stock d'hydrates de carbone aux dépens de l'acide lactique du sang ; l'existence de cette phase anabolique consécutive à une phase d'utilisation est, pour lui, le signe de la création d'une dette d'oxygène : " So kann nach diesen Befunden wohl angenommen werden, dass die im Herzen gebildete Milchsäure bei einigermaßen ausreichender Sauerstoffversorgung auch dort wieder im Verhältnis der MEYERHOFF - schen quotienten zu Glykogen resynthetisiert wird. Das bedeutet aber, dass die Verminderung des Energiekapitals im Herzen der Ausdruck einer Sauerstoffschuld ist. "

Pour KATZ & LONG (190), au contraire, le fait, pour le muscle squelettique de pouvoir contracter une dette d'oxygène signifie, pour lui " la

possibilité d'hypothéquer son ravitaillement futur en oxygène". Or, on sait disent-ils, que le muscle cardiaque se trouve, pour conserver un fonctionnement normal, soumis à la stricte nécessité de l'intervention d'une phase aérobie à chaque contraction. Si celle-ci fait défaut, le myocarde présente un métabolisme d'un type nouveau, caractérisé par la production d'acide lactique.

Par suite du fonctionnement rythmique du coeur et de la succession de phases aérobies et anaérobies, on est -comme l'a fait remarquer RUHL (165) dans l'impossibilité de démontrer la création d'une dette d'oxygène dans la contraction du myocarde. Ces difficultés d'interprétation expliquent que, depuis quelques années, les recherches sur le métabolisme du coeur accordent moins de place à la mesure des échanges gazeux comme indice de la nature et de l'intensité de l'énergétique de la contraction cardiaque .

IV - LES FACTEURS HOMORAUX ET HORMONAUX REGLANT LE NIVEAU DE LA RESERVE ENERGETIQUE DU MYOCARDE -

Le maintien de la réserve glycogénique du muscle cardiaque à un niveau relativement fixe est tributaire de l'intervention d'un certain nombre d'hormones. Or, on sait que l'anoxie, l'asphyxie, l'hypercarbie, les chocs de diverses natures déclenchent des réactions endocriniennes ou créent des lésions des glandes endocrines susceptibles de retentir sur le taux de la réserve glycogénique.

Au premier plan de ces régulations, on a longtemps opposé l'action de l'insuline, hormone, hypoglycémiante (surtout par une action glycogénogénétique musculaire et hépatique) à un groupe d'hormones hyperglycémiantes, comprenant principalement les sécrétions surrénaliennes. Ces hormones agiraient, d'ailleurs, par des voies différentes, puisque, tandis que les médullosurrénaliennes favoriseraient la glycogénolyse musculaire, les cortico-surrénaliennes seraient, au contraire, glycogénogénétiques.

HORMONES MEDULLO - SERRÉNALIENNES .- L'identification par TAKAMINE, au début du siècle, de l'adrénaline comme facteur chimique actif de l'extrait de la médullosurrénale a fait rapporter à ce composé tous les effets connus de la sécrétion interne de cette glande : hypertension, vaso-constriction périphérique, vaso-dilatation coronaire, diminution des réserves glycogéniques, diminution de l'utilisation tissulaire du glucose, hyperglycémie. A cette période des recherches, l'identité de l'action de l'hormone médullo-surrénalienne sur les réserves de glycogène du foie, du muscle squelettique et du coeur est généralement admise (WILENKO -245). La découverte, il y a une quinzaine d'années, de la possibilité d'une intervention de l'adrénaline comme médiateur chimique de la transmission de l'excitation dans les nerfs sympathiques, a remis en question l'ensemble de ce problème.

De nombreux travaux ont montré que le médiateur sympathique ou sympathine est un mélange d'adrénaline et de noradrénaline (GREER, PINKSTON, BAXTER &

BRANNON -246, BULBRING & BURN -247, WEST -248), en proportions variables selon les espèces (BACQ & FISCHER -249, SCHULER & HEINRICH -250, VON EULER, HAMBERG & PURKHOLD -251, HOLTZ & SCHUMANN -252) et selon les terminaisons nerveuses considérées (WEST -253). La noradrénaline serait le précurseur de l'adrénaline, qui en dérive par méthylation, non seulement dans les terminaisons sympathiques (VON EULER -254), mais encore dans la médullo-surrénale (BURN, HUTCHESON & PARKER -255, OUTSCHOORN -256).

Aux différences de structure et de propriétés physico-chimiques (VON EULER -257, VON EULER & HAMBERG -258, CRAWFORD, GOLDSTEIN & OUTSCHOORN -259) correspondent des différences pharmacodynamiques. Les effets vaso-presseurs en particulier, seraient essentiellement dus à la noradrénaline (STEHLÉ & ELLSWORTH -260, SCHMITTERLOW -261). Peu de résultats ont été acquis dans l'analyse du mécanisme des hormones surrénaliennes sur le métabolisme glucidique du coeur. Il semble établi, toutefois, que cette action est différente sur le métabolisme hépatique et sur le métabolisme du muscle squelettique (GEIGER & SCHMIDT -262, STETTEN & KLEIN -263). Des différences importantes doivent distinguer, sans doute, les effets hormonaux au niveau du muscle squelettique et du muscle cardiaque. Trois facteurs sont à considérer dans l'action des hormones médullo-surrénaliennes sur le myocarde : l'action directe de l'hormone sur la réserve glycogénique, l'action sur la consommation d'oxygène et l'action sur la circulation coronarienne (GOLLWITZER - MEIER & KROETZ -264).

L'action vaso-dilatatrice coronarienne de l'adrénaline est connue depuis longtemps et BURN & HUTCHESON (-265) ont montré que l'adrénaline, à égale concentration, est plus active que la noradrénaline. En ce qui concerne la consommation d'oxygène de la fibre myocardique, les auteurs s'accordent sur le fait que l'adrénaline augmente la consommation d'oxygène, qu'il s'agisse d'une injection de l'hormone (EVANS & OGAWA -266, STARLING & VISSCHER -267, RAJSKINA -212) ou de l'excitation du sympathique (GOLLWITZER-MEIER & KRUGER -268, GOLLWITZER -MEIER & KROETZ -269, ECKSTEIN, STROUD, ECKEL, DOWLING & PRITCHARD -270). Les avis divergent, par contre, sur le comportement de la réserve glycogénique du coeur, sous l'influence de l'adrénaline. Pour certains auteurs, l'adrénaline agit sur le myocarde comme sur le muscle strié : elle diminue le taux de la réserve glycogénique (BOGUE, EVANS & GREGORY -194, CHANG 170, RAJSKINA -271, GREMELS -193). Nous avons indiqué que EVANS, TSAI et YOUNG (272) ont observé une diminution du glycogène cardiaque chez le chien soumis à la narcose par l'éther ou l'amytal ; or LUND (273) a montré que le sang du chien ainsi narcotisé contient environ deux fois plus d'adrénaline que celui du chien normal. Cependant, LAWRENCE et MAC CANCE (48) et EVANS (47) concluent de leurs expériences que l'adrénaline est sans effet sur le taux de la réserve glycogénique du coeur, tandis que d'autres, au contraire, admettent l'existence d'une action glycogénogénétique (JUNKERSDORFF & TOROK -274, JUNKERSDORFF & HANISCH -55). Il semble bien que la divergence de ces résultats doive être rapportée aux différences des conditions expérimentales (GREMELS -275). GOLLWITZER -MEIER (276) dans une revue générale consacrée à l'énergétique du myocarde, considère que le phénomène principal résultant de l'action de l'adrénaline est l'augmentation considérable du besoin d'oxygène du coeur qui met rapidement le myocarde -en dépit de la vaso-dilatation coronarienne- dans un état d'anoxie relative qui entraîne une diminution du taux de la réserve glycogénique.

En ce qui concerne le mode d'action de l'adrénaline sur le glycogène, GEIGER (277) a indiqué, en 1931, que l'effet pharmacologique pourrait être

lié à la nature colloïdale particulière de ce glucide et WAJZER a ultérieurement montré, sur le muscle squelettique qu'il consisterait en une libération du desmoglycogène de ses liaisons protéiques, libération qui le rendrait utilisable dans la glycogénolyse. Cependant, il résulte du travail de BLOOM, LEWIS, SCHUMPERT et CHEN (121) que cette utilisation sous l'influence de l'adrénaline porterait, au contraire, à peu près exclusivement sur la fraction libre. Ces faits s'accorderaient, d'ailleurs, avec une remarque de GENKIN (123) pour que l'administration d'adrénaline tendrait à augmenter - dans le muscle squelettique comme dans le myocarde - la proportion relative du glycogène lié, ce qui reviendrait à dire que la glycogénolyse adrénalinique porterait surtout sur la fraction libre.

D'autres auteurs, par contre, ont envisagé que l'action de l'adrénaline pourrait s'exercer indirectement, par l'intermédiaire des enzymes intervenant dans la glycogénolyse (WILLSTATTER & RHODEWALD -116, OSTERN, HERBERT & HOLMES-279). Un travail récent de SUTHERLAND & CORI (148) a montré que l'action glycogénolytique exercée par l'adrénaline sur la réserve hépatique serait due à une activation de la phosphorylase responsable de la première réaction de la chaîne de dégradation du glycogène. Cependant, il faut souligner que ces recherches n'ont porté que sur la réserve hépatique et que rien, pour l'instant, ne permet d'en étendre les conclusions à la réserve glycogénique du cœur.

HORMONES CORTICO - SURRENALIENNES .- En ce qui concerne l'action des hormones surrénaliennes, on sait, que ces substances paraissent indispensables à la stabilisation des réserves glycogéniques, tant hépatique que musculaire, et qu'en leur absence, la reconstitution de la réserve de glycogène du foie est beaucoup plus difficile que celle du muscle.

La diminution de la capacité de travail chez le sujet surrénalactomisé est un fait connu depuis longtemps (EVERSE & DE FREMERY -280, INGLE -281). Cette perturbation du fonctionnement musculaire a été rapportée par VERZAR & WENNER (282) à un trouble des processus de phosphorylation du métabolisme glucidique et on a, en effet, constaté que, chez les sujets surrénaloprives, en même temps que le taux des composés phosphorés diminue (OCHOA & GRANDE -283, MONTIGEL & VERZAR -284, STAHELIN & VOGTLI -285), le taux du glycogène - tant hépatique que musculaire - est anormalement faible (BRITTON & SILVETTE -286, BRITTON, SILVETTE & KLINE -287), le travail musculaire s'accompagne d'une forte hypoglycémie (DURRANT -288, CSIK & LUDANY -289, BRITTON -290, BRITTON & SILVETTE -291), cependant que la formation d'acide lactique par le muscle est plus faible que chez le sujet normal (ARVAY & LENGUEL -292).

La surrénalectomie provoque un trouble profond de l'ensemble du métabolisme hydrocarboné et, chez les sujets surrénaloprives, la glycogénogénèse est ralentie, non seulement à partir du glucose, mais encore, à partir des métabolites intermédiaires tels que l'acide lactique (BRITTON & SILVETTE -293, BUELL, ANDERSON & STRAUSS -294) ou l'acide pyruvique (KEYES & KELLEY -295). Les résultats de la surrénalectomie ne sont plus aussi nets lorsqu'au lieu d'examiner le métabolisme des organes en place, on utilise des muscles isolés, in vitro. Opérant sur le diaphragme du rat surrénalectomisé, KOEPF, HORN, GEMILL et THORN (296) et VERZAR & WENNER (297) ont constaté une glycogénogénèse normale à partir du glucose, tandis que, dans les mêmes conditions, MENTHA, VOGTLI & VERZAR (298) et VILLEE & HASTINGS (299) concluent à une diminution faible mais significative.

Les troubles du métabolisme hydrocarboné consécutifs à la surrénalectomie sont imputables à l'absence des hormones corticales comme en témoigne

le fait que ces perturbations disparaissent lorsqu'on injecte aux animaux surrenalectomisés des extraits cortico-surrénaliens (BRITTON & SILVETTE -286, LONG, KATZIN & FRY -300, HORMES & LEHMANN -301) ; il y a rétablissement, à leur taux normal, des réserves glycogéniques du foie et du muscle. Cette action, cependant, s'exerce conjointement, dans les conditions physiologiques avec celle de l'insuline. On a montré, en effet, que l'ablation des surrénales pratiquée sur des chats à pancréas extirpé, fait régresser leur diabète (HARTMAN & BROWNELL -302), par suite du ralentissement des processus glycogénolytiques hyperglycémiant (LONG & LUKENS -303, WICK, ACKERMAN & MAC KAY -304).

L'importance de la restauration du pouvoir glycogénogénétique du foie et du muscle, à la suite de l'administration des divers cortico-stéroïdes aux sujets surrenalectomisés, varie avec la nature des substances employées (REINECKE & KENDALL -305, VERZAR & WENNER -306, WANG & VERZAR -307, WANG -308).

La désoxycorticostérone ou D.O.C. se montre active (MONTIGEL & VERZAR -309, CHIUNG-YUN-CHIU & NEEDHAM -310, VERZAR & WENNER -297, SASS-KORTSAK, WANG & VERZAR -311), à condition, toutefois, que l'administration en soit faite pendant une période assez prolongée (MONTIGEL & VERZAR -284, WANG & VERZAR -307). On note, cependant, une différence fondamentale de comportement entre les organes en place et les tissus étudiés in vitro. La D.O.C. se comporte en effet comme un inhibiteur du métabolisme glycogénique du diaphragme isolé (VERZAR & WENNER -312, 297, BARTLETT, WICK & MAC KAY -313) et des coupes de foie, in vitro (SECKEL -314). Selon VERZAR (315), il faut chercher la raison de cette différence d'action de la D.O.C. dans le fait que le niveau de la réserve glycogénique d'un organe résulte de la concurrence des phénomènes de glycogénogénèse et de glycogénolyse et que la prédominance de l'un ou l'autre de ces groupes de réactions dépend, pour une large part, des conditions expérimentales qui sont évidemment, très différentes dans ces deux types d'expériences. En effet, VERZAR & WANG (316), ont constaté que, suivant les doses auxquelles elle est employée, la D.O.C. peut favoriser, dans le muscle, soit la glycogénolyse, soit la glycogénogénèse. Il faut souligner, en outre, comme l'a fait D. CORDIER (317), que les réactions qui font intervenir la D.O.C. dans le métabolisme du glycogène posent un problème particulièrement complexe. La désoxycorticostérone n'appartient pas au groupe des substances naturellement excrétées dans la veine surrénale par le cortex surrénal. Son action sur le métabolisme hydrocarboné résulte-t-elle de sa transformation en l'une des deux formes que l'on rencontre dans le sang circulant : 17 - hydroxy-corticostérone et corticostérone (BUSH -318) ? Ou, au contraire, son activité est-elle une propriété générale liée à un certain type de structure chimique, comme semblent l'indiquer les travaux de HAYANO, DORFMAN & PRINS (319) ? Le problème n'est pas résolu.

Les recherches tendant à établir quel pourrait être, dans le cycle métabolique des hydrates de carbone, le point d'attaque des hormones corticales ont été généralement poursuivies sur des muscles isolés (diaphragme ou muscles de la locomotion). Il est actuellement établi, par les travaux de SCHUMANN (147), VERZAR & MONTIGEL (320) et MONTIGEL & VERZAR (284), que la surrenalectomie entraîne une diminution de la phosphorylation du glycogène dans le muscle squelettique, c'est à dire de la formation du glucose -1- phosphate. L'action de l'hormone cortico-surrénalienne porterait donc sur la première étape du cycle métabolique. Ceci doit être rapproché du fait établi par VERZAR & WENNER (282) qui n'ont pas observé de différence -en ce qui concerne la glycogénogénèse à partir du glucose-1-phosphate- entre les muscles des sujets normaux ou surrenalectomisés. L'administration de D.O.C. rétablit l'activité des phosphorylations à un niveau

à peu près normal (VERZAR & MONTIGEL -321, STAHELIN & VOGTLI -285). Des résultats analogues ont été obtenus, sur le foie du rat, par OSTERN, HERBERT & HOLMES (279), KOEPF, HORN, GEMILL et THORN (296), DOETSCH (322), et STAHELIN & VOGTLI (285).

D'autres auteurs, cependant, -CONWAY & HINGERTY (323) travaillant sur le muscle et KEYES & KELLEY (295) opérant avec le foie- admettent que c'est sur le fonctionnement de la glucomutase que porterait l'action de la cortico-surrénale. Pour ces expérimentateurs, la surrénalectomie n'affecterait pas -ou même, pour les premiers, favoriserait- la formation du glucose-1-phosphate tandis qu'elle diminuerait considérablement celle du glucose-6-phosphate.

Nous avons examiné, en collaboration avec D. CORDIER et G. PERES (324), l'action de doses variables de D.O.C. sur la réserve de glycogène du myocarde du rat. Nous avons retrouvé, sur le coeur, le résultat établi, sur le muscle squelettique, par VERZAR & WENNER (312) ; l'administration de faibles doses de D.O.C. à des sujets normaux augmente le taux des réserves de glycogène. Nous n'avons pas trouvé, par contre, -comme l'ont fait VERZAR & WANG (316), pour le muscle strié- de doses qui provoquent une glycogénogénèse plus ou moins importante, mais la D.O.C. ne produit jamais, chez les sujets normaux, de diminution de la réserve glycogénique du coeur, comme le montre le tableau suivant. Nous avons utilisé le B-d-glucoside de Désoxycorticostérone (Percortène CIBA), en injections sous cutanées. Les doses sont exprimées en milligrammes.

Percortène administré	Nombre de rats	GLYCOGENE (mg p. 100 g.)	Erreur probable
Témoins	21	468	37
0.5	10	547	57
2.5	10	450	59
5.0	10	462	57
35.0	9	583	39

Enfin, VACCARI & ROSSANDA (325) ont montré que la surrénalectomie diminue légèrement le taux du glycogène cardiaque et que l'administration, au rat surrénalectomisé, de D.O.C. élève considérablement le niveau de cette réserve.

LE COEUR DIABETIQUE ET L'INSULINE .- Le cas pathologique du diabète pancréatique pose, pour le métabolisme cardiaque, un problème particulièrement complexe puisqu'il est caractérisé, à la fois, par une modification du taux du glucose circulant et le défaut d'un facteur hormonal d'utilisation glucidique.

Quelles sont les conséquences de l'hyperglycémie diabétique sur la valeur de la réserve glycogénique cardiaque ? Le problème a, depuis longtemps, retenu l'attention des chercheurs, puisque, dès 1913, CRUICKSHANK (33) a signalé que, le taux normal du glycogène dans le coeur du chien étant de 463 mg. par 100 g., il atteint 900 mg. soit près du double, chez le chien diabétique. CRUICKSHANK ET PATTERSON (326), opérant sur le coeur isolé du chat diabétique, ont indiqué la possibilité d'une relation entre le niveau anormalement élevé de la

réserve et l'hyperglycémie. Ils considèrent que le coeur diabétique est caractérisé par une diminution du pouvoir d'utilisation du glucose sanguin. Ces résultats ont, depuis lors, été confirmés par plusieurs auteurs. KOSTERLITZ (327) a montré que cette augmentation de la réserve glycogénique du coeur évolue parallèlement à l'hyperglycémie. FISHER et LACKEY (328) ont trouvé un taux de glycogène cardiaque de 790 mg. chez le chien atteint de diabète pancréatique expérimental, au lieu de 440 mg. chez le sujet normal. CRUICKSHANK et STARTUP (329, 330), indiquent, dans les mêmes conditions, 1.180 mg. au lieu de 580 et PATTERSON et STARLING (56) des variations comprises entre 440 et 890 mg. au lieu de 150 et 350 mg. par 100 grammes.

Ces auteurs ont généralement admis que le taux élevé du glycogène myocardique était un signe de l'incapacité du coeur diabétique à utiliser les hydrates de carbone. Cette insuffisance métabolique a été constatée directement, sur la préparation coeur-poumons du chien soumis au diabète pancréatique expérimental, par KNOWLTON et STARLING (155) et par MC LEAN et SMEDLEY (331). EVANS, GRANDE, HSU, LEE et MULDER (332) ont montré qu'une préparation de coeur isolé diabétique, ventilée à l'aide d'un oxygénateur, présente une consommation d'acide lactique à peu près normale, mais que celui-ci n'est pas oxydé, mais transformé en glycogène. CRUICKSHANK et SHRIVASTAVA (52) ont observé, de même, sur le coeur diabétique, une incapacité progressive à utiliser le glucose, au fur et à mesure que s'installe l'état diabétique. Le Q.R. de 0.87, qu'on observe alors, doit être interprété comme le signe d'une oxydation exclusive des graisses. PEARSON, HSIEK, DUTOIT et HASTINGS (333), utilisant des métabolites marqués par le carbone C14, ont montré que les coupes de coeurs diabétiques utilisent moins bien le pyruvate que les coupes de coeurs normaux (PEARSON, HASTINGS & BUNTING -183).

A l'opposé de cette opinion, d'autres auteurs, en particulier MC LEOD (101) soutiennent que le Q.R. de 0.70, habituel chez les animaux diabétiques, ne reflète pas une incapacité d'oxydation des glucides et un fonctionnement énergétique exclusivement assuré par les graisses, mais une augmentation de la consommation d'oxygène correspondant à une transformation des graisses en hydrates de carbone qui seraient ensuite oxydés par le coeur diabétique selon des processus de type normal. On a pu espérer que l'étude de l'action de l'insuline donnerait d'utiles éclaircissements sur cette question. En effet, si l'action de l'insuline sur le métabolisme du coeur isolé est discutée, certains prétendent qu'elle favorise l'utilisation du glucose (HEPBURN & LATCHFORD -49, BURN & DALE -162, EVANS, GRANDE & HSU -166) et d'autres qu'elle a peu ou pas d'effet sur ce métabolisme (PLATTNER -334, PESERICO -335, EDELMANN -336, VISSCHER & MULLER -337, LAWRENCE et MC CANCE -48), son action sur le coeur diabétique est moins controversée. Il ressort, en effet, de l'ensemble de nombreux travaux, que l'administration d'insuline ramène le Q.R. du coeur diabétique de 0.7 à 1.0, autrement dit fait passer le métabolisme cardiaque d'un type "utilisation des graisses" au type "utilisation des glucides" CRUICKSHANK (70) a cherché à tirer de ces résultats une solution au problème général, posé par MANSFELD & GEIGER (160), de savoir si l'insuline agit favorablement sur le métabolisme diabétique en restaurant un pouvoir (disparu) d'oxyder les hydrates de carbone ou en contrariant une tendance (apparue) à transformer les graisses en hydrates de carbone. Le travail de CRUICKSHANK & STARTUP (330), malgré la netteté de ses données expérimentales, n'apporte, sur ce dernier point, qu'une solution partielle. Chez un chien diabétique, depuis 7 jours, présentant un taux de glycogène cardiaque de l'ordre de 1.500 mg. par 100 g. de coeur un Q.R. de 0.71 et consommant 0.63 mg. de glucose par g. de coeur et par heure, alors

qu'il n'en oxyde que 0.08, l'administration de 10 unités d'insuline ramène, en une heure, le Q.R. à l'unité, sans qu'il y ait de changement dans la consommation d'oxygène (4.85 cc./g./h.), par le seul fait de l'augmentation de la production de CO₂ qui passe de 3.46 cc./g./h. à 4.88 cc./g./h., tandis que l'utilisation du sucre s'élève à 8.01 mg./g./h. dont 6.48 sont oxydés. L'augmentation du Q.R. par le jeu de la seule surproduction de CO₂ (STARLING et EVANS (151), avaient déjà signalé que la consommation d'oxygène globale du coeur diabétique est identique à celle du coeur normal plaiderait en faveur de l'existence, dans l'organisme diabétique, d'une perturbation du mécanisme d'oxydation des hydrates de carbone. Cependant, CRUICKSHANK, lui-même, n'accorde à cette démonstration qu'une valeur relative en raison du fait qu'elle n'a pu être réalisée sur l'organisme de l'animal diabétique entier.

Si de nombreux auteurs ont constaté l'action glycogénogénétique cardiaque de l'insuline (BISSINGER, LESSER & ZIPF -338, BURN & DALE -162, BEST, DALE HOET & MARKS -339, BONG, JUNKERSDORF & STEINBORN -340, CRUICKSHANK & STARTUP 329), il ressort cependant de tous ces travaux que cette glycogénogénèse ne se manifeste que dans le cas d'une hyperglycémie importante.

Ces considérations sur le métabolisme du coeur diabétique et l'influence de l'insuline sur son énergétique nous conduisent à examiner l'effet de cette hormone sur l'utilisation des glucides par le myocarde normal.

Dès 1912, MAC LEOD et PEARCE (341, 342, 343) concluaient de leurs recherches sur le chien, que l'hormone pancréatique ne paraissait pas intervenir dans la régulation de l'utilisation des glucides par la musculature striée. Ils admettaient, cependant, que ces résultats ne pouvaient pas être étendus au muscle cardiaque. BEST, DALE, HOET et MARKS (339) ont montré, ultérieurement qu'il y avait, dans le mécanisme de l'action hypoglycémisante de l'insuline, deux facteurs : d'une part, une régulation de l'oxydation tissulaire du glucose, d'autre part, une régulation de la mise en réserve de ce glucose sous forme de glycogène, et la question qui se pose est de savoir si l'insuline intervient directement pour modifier le métabolisme glucidique du muscle -et, en particulier, du coeur- ou si elle ne le fait qu'en agissant sur le taux de la glycémie.

A la suite de l'administration d'insuline, on observe, en même temps qu'une diminution de la glycémie, une diminution du taux des phosphates sanguins et une augmentation de la lactacidémie (BRIGGS, KOECHIG, DOISY & WEBER -344).

L'élévation du taux du glycogène musculaire consécutive à l'administration d'insuline a été signalée par de nombreux auteurs (KROGH -345, KERMACK, LAMBIE & SLATER -346, VERZAR & WENNER -312, CORBOZ -347). GEMILL (348, 349) a signalé que, pour le diaphragme, cette augmentation de la réserve de glycogène pouvait se faire indépendamment de toute variation de la consommation d'oxygène, ce qui explique les résultats contradictoires qui ont été obtenus quant à l'action de l'insuline sur la grandeur du métabolisme gazeux.

Ces résultats ont été étendus au muscle cardiaque, en particulier par BLEEHEEN et FISCHER (350) qui ont montré que les modifications apportées par l'insuline à la consommation du glucose par le coeur isolé du rat sont très comparables à celles qui s'observent sur le diaphragme en survie.

En dehors d'un travail de DUDLEY et MARRIAN (351), qui ont montré l'existence d'une glycogénogénèse importante dans le myocarde du sujet normal, sous l'effet de l'insuline, contrairement à ce qui est observé pour le muscle squelettique, l'ensemble des travaux concernant l'action de l'insuline sur la

réserve glycogénique du cœur est consacré au cas de l'animal diabétique. On observe, sous l'action de cette hormone, le retour de la réserve, anormalement élevée chez le diabétique, à sa valeur normale (BANTING, BEST, COLLIP, MAC LEOD & NOBLE -352, PESERICO -353).

Des travaux récents ont posé la question du mécanisme de l'action glyco-génogénétique de l'insuline dans le muscle squelettique ou cardiaque. On a, tour à tour, invoqué un mécanisme indirect agissant sur le taux de la glycémie et déplaçant, dans le muscle, l'équilibre glucose-glycogène dans le sens d'une glyco-génogénèse (GEMILL & HAMMAN -353) une action sur les enzymes du métabolisme glycogénique (WILLSTATTER & RHODEWALD -116), une action sur les liaisons protidiques qui bloquent une partie de la réserve à l'état de desmo-glycogène (GENKIN -123). On a, enfin, pu se demander si l'action de l'insuline sur le métabolisme glucidique ne s'exercerait pas par l'intermédiaire des hormones hypophysaires. C'est ainsi que l'activation de l'hexokinase par l'insuline (KRAHL & CORI -354) se manifesterait, selon KRAHL et PARK (255), par l'intermédiaire de la sécrétion hypophysaire. PRICE, CORI et COLOWICK (356) précisent que l'insuline libère l'hexokinase de l'inhibition exercée par l'anté-hypophyse, mais ne produit pas, par elle-même, d'activation de la réaction hexokinase. Rien, cependant, ne paraît encore, définitivement établi : STADIE et HAUGAARD (357) contestent que l'insuline favorise, directement ou non, la réaction de l'hexokinase, tandis que PERLMUTTER et GREEP (358) constatent que l'action glyco-génogénétique de l'insuline s'exerce de façon identique chez les sujets normaux et hypophysoprives. Dans les conditions normales, il semble bien que ce métabolisme soit l'objet d'un réglage complexe qui fait intervenir, à la fois, les sécrétions pancréatique, hypophysaire et cortico-surrénalienne (COLOWICK, CORI & SLEIN -359, STADIE, HAUGAARD & MARSH - 360).

HORMONES HYPOPHYSAIRES .- L'action des hormones anté-hypophysaires sur la réserve de glycogène a longtemps été plus ou moins confondue avec celle des hormones cortico-surrénales, par l'intermédiaire de qui on pensait qu'elle s'exerçait (RUSSEL -361). On pense aujourd'hui qu'il s'agit, en réalité, d'actions distinctes et que, en particulier, l'hormone anté-hypophysaire a une fonction glyco-génétique sur le muscle du mammifère surrénalectomisé.

L'action fondamentale exercée par l'anté-hypophyse sur la réserve glycogénique paraît être le maintien des réserves hydrocarbonées en dehors des périodes d'alimentation (RUSSEL & BENETT -362) et cette action serait particulièrement sensible sur la réserve glycogénique du muscle (RUSSEL -363), celle du foie étant maintenue par l'action d'un autre facteur, agissant en synergie avec l'adrénaline (KEPINOV -364). On a montré d'autre part (RUSSEL & WILHELM -365) qu'un autre facteur hypophysaire - l'hormone de croissance - serait également capable d'exercer une action glycostatique sur la réserve glycogénique du muscle mais seulement en présence de l'hormone cortico-surrénalienne (MILMAN & RUSSEL 366), et ce résultat a été étendu du muscle squelettique au muscle cardiaque par ILLINGWORTH & RUSSEL (367). Il semble en outre selon COLOWICK, CORI et SLEIN (359) que l'extrait anté-hypophysaire contienne un facteur capable d'intervenir directement pour activer le mécanisme hexokinase, encore que SMITH (368) conteste ces résultats.

Il convient, enfin, de rappeler que l'hypophyse exerce, par les divers facteurs hormonaux de sa sécrétion, un contrôle général de la mise en réserve et de l'utilisation des hydrates de carbone.

HORMONE THYROIDIENNE .- Les modifications métaboliques consécutives à l'hyperthyroïdisme comportent, d'une part, une augmentation de la résistance des sujets à l'action de l'insuline - confirmée par l'hypersensibilité des thyroïdoprives (HOUSSAY & BUSSO - 369, DUCHENEAU -370)- et une diminution de toutes les réserves de glycogène. En particulier, l'injection de thyroxine au sujet normal abaisse considérablement la réserve glycogénique du myocarde (ABDERHALDEN & WERTHEIMER -371, BUELL, STRAUSS & ANDRUS -44, BODANSKY & PILCHER -372). D'autre part, de nombreux auteurs ont montré que cette baisse de la réserve de glycogène était accompagnée d'une diminution du taux des autres éléments de la réserve énergétique du myocarde : phosphagène et A.T.P. (BUELL, STRAUSS & ANDRUS -44, COWAN -373, BERG -374, BODANSKY -375, SCHUMANN -376, SHELLEY, CODE & VISSCHER -377).

HORMONES SEXUELLES .- Nous avons dit à propos des hormones cortico-surrénaliennes que la question pouvait se poser de savoir si un certain type d'action sur le métabolisme hydrocarboné du cœur n'était pas lié à la structure chimique des hormones considérées. Comme l'hormone cortico-surrénalienne, comme la désoxycorticostérone, les hormones sexuelles paraissent favoriser la glycogénogénèse.

Dans un travail sur l'action des hormones mâles sur le taux de la réserve énergétique du myocarde, SCHUMANN (378) a montré que la castration entraîne une diminution des taux du glycogène et du phosphagène, elle altère peu celui de l'ATP. L'administration de propionate de testostérone au rat mâle castré rétablit le taux du phosphagène à son niveau normal et amène celui du glycogène à une valeur très nettement supra-normale (150% environ); temporairement, au moins (SCHUMANN -379). Cette action "hyperglycogénisante" de l'hormone sexuelle mâle s'observe encore chez le sujet non castré; ces résultats peuvent, également, être observés avec la folliculine et le stilboestrol (RATSHOW & STECKNER-380). En outre, SCHUMANN (381) a montré qu'il y a une certaine équivalence entre les hormones sexuelles et cortico-surrénaliennes au point de vue de leur action glycogénogénétique cardiaque. L'administration d'acétate de corticostérone au sujet castré rétablit un taux normal du glycogène cardiaque, comme le fait, d'autre part, l'administration de propionate de testostérone au sujet surrénalectomisé. Des différences existent cependant entre les modes d'action de ces deux groupes d'hormones. Les auteurs n'ont pas trouvé, en particulier, avec les hormones sexuelles, d'action sur la phosphorylation du glycogène cardiaque comparable à celle qu'exerce l'hormone corticale. Quels que soient la signification et le mécanisme de l'action des hormones sexuelles sur la réserve glycogénique du myocarde, il semble qu'une sorte de compensation puisse s'établir entre ces hormones et les hormones cortico-surrénaliennes avec qui elles présentent d'évidentes analogies de structure.

DEUXIEME PARTIE : RECHERCHES PERSONNELLES

LA RESERVE GLYCOGENIQUE DU COEUR ET SES VARIATIONS SOUS L'INFLUENCE DES MODIFICATIONS DES TENSIONS DE L'OXYGENE ET DE L'ACIDE CARBONIQUE DU MILIEU INTERIEUR

Avant d'exposer les résultats que nous avons obtenus dans l'étude expérimentale des variations de la réserve glycogénique du coeur sous diverses influences, nous indiquerons le mode opératoire que nous avons suivi pour le dosage du glycogène, en insistant sur les précautions qui doivent être prises dans le cas particulier du tissu myocardique. D'autre part, l'ensemble de ces expériences ayant été étalé sur une période de plusieurs années, des résultats partiels des diverses séries ont été publiés au fur et à mesure de leur obtention dans des notes préliminaires (CORDIER & DESSAUX -382-391).

I - LE DOSAGE DU GLYCOGENE CARDIAQUE

Nous avons signalé dans l'étude consacrée aux variations du taux du glycogène cardiaque que le dosage de ce composé a été souvent pratiqué dans des conditions qui laissent place à quelques doutes sur la validité des résultats obtenus. En effet, si le dosage du glycogène, par voie chimique, ne comporte que des opérations relativement simples, la conduite de l'analyse, dans le cas du tissu cardiaque, exige quelques précautions sans lesquelles une partie considérable de l'hydrate de carbone disparaît, par hydrolyse spontanée, au cours des premiers stades de l'analyse, ce qui conduit à des résultats systématiquement faibles.

Le problème du dosage du glycogène cardiaque comprend deux éléments : d'une part, celui du dosage proprement dit de l'hydrate de carbone, d'autre part, celui des moyens à employer pour fixer la totalité du glycogène présent dans le tissu, au moment de l'expérience.

A .- Le dosage chimique du glycogène tissulaire .

Le premier procédé valable de dosage du glycogène dans les tissus a été proposé par KULZ (114), en 1886. Le principe de ce dosage a été repris et sa technique perfectionnée par PFLUGER (392), en une méthode qui est devenue classique et a-plus ou moins- servi de base à toutes les techniques ultérieures . Les étapes en sont les suivantes : dissolution du tissu dans une lessive de potasse à 60%, à l'ébullition ; précipitation par l'alcool éthylique à 95% ; dissolution du précipité dans l'eau ; hydrolyse par l'acide chlorhydrique à chaud, et dosage du sucre formé par une méthode au cuivre du type de la méthode de Bertrand. Nous ferons, d'abord une revue rapide des principales modifications qui ont été apportées par divers auteurs à chacune des étapes de cette détermination.

a) Dissolution du tissu .

Elle se fait presque toujours dans une lessive de potasse à l'ébullition. Cependant, pour des cas particuliers, CALDERWOOD & ARMSTRONG (393) ont préconisé l'emploi d'une lessive de soude à la température de 80 degrés. Notre expérience personnelle nous a montré qu'il y a peu de différence entre ces deux bases, la potasse ayant, cependant une agressivité plus grande, ce qui permet d'abréger un peu la durée de cette première phase. On obtient, finalement, une liqueur plus ou moins limpide ; PFLUGER prétend qu'il est impossible d'éviter la formation de légers flocons persistants -ce que nous avons pu, également, constater- et recommande donc, de filtrer la solution ainsi obtenue .

Quant au titre de la solution alcaline à utiliser, il varie beaucoup d'un auteur à l'autre. PFLUGER traite 100 g. de broyat d'organe par 100 cc de lessive de potasse à 60%, ce qui représente, donc, une liqueur contenant environ 30 g. de potasse pour 100 ; HEDON et LOUBATIERES (394), utilisant une technique antérieurement mise au point par CHAIGNE (395) utilisent pour 1 g. de tissu, 1 cc de potasse à 40%, soit un titre final de 20% ; BIERRY & GRUZEWSKA (396) partent de potasse à 35% pour aboutir à un titre final de 15% environ ; GOOD, KRAMER et SOMOGYI (397) traitent 1 g. de tissu par 2 cc de potasse à 30% : titre final 20% ; EVANS (47), enfin, partant de 2 cc de potasse à 30%, amène, avant la précipitation, le volume de la solution à 6 cc, c'est à dire à un titre de 10%.

La dissolution du tissu se fait, généralement, au bain-marie bouillant, et dure de 30 minutes à 2 heures, suivant les auteurs. Les techniques de dissolution à l'autoclave à 120°, telles que celles de BIERRY & GRUZEWSKA (396) et BIERRY, GOUZON et MAGNAN (397), sont actuellement à peu près abandonnées.

A la fin de cette première étape du dosage, on dispose donc d'une solution contenant la totalité du tissu dans une lessive alcaline à un titre qui varie, selon les auteurs de 100 à 300 g. par litre .

b) Précipitation du glycogène.

La précipitation du glycogène de la solution alcaline se fait par l'alcool éthylique . Trois facteurs sont, ici, à considérer ; le temps nécessaire à la précipitation complète du glycogène, la concentration finale du milieu en

alcool, la concentration du milieu en alcali.

En ce qui concerne le taux de la potasse dans le milieu de précipitation, tous les auteurs, -à l'exception de HOLMES ET HOLMES (398) qui conservent un taux final de potasse de 30% - considèrent qu'il y a lieu d'éviter des concentrations trop fortes en alcali. Aussi, dilue-t-on généralement la liqueur potassique avant de la traiter par l'alcool ; on obtient ainsi des liqueurs dont les concentrations en potasse sont inférieures à 15%. (PFLÜGER : 15% - GOOD, KRAMER & SOMOGYI : 10% - CHAIGNE : 15% - EVANS : 6% - etc.). L'alcool est alors ajouté en quantité telle que sa concentration finale soit voisine de 65% . KERLY (399) a montré que la solubilité du glycogène dans l'alcool ne permet pas de descendre bien au-dessous de cette concentration. La précipitation se fait généralement à froid, en une dizaine d'heures, bien qu'un certain nombre d'auteurs réduisent ce temps à une trentaine de minutes en utilisant l'alcool à chaud (GOOD, KRAMER & SOMOGYI -397, SASS - KORTSAK, WANG & VERZAR -311).

On obtient, finalement, un précipité floconneux de glycogène qu'on sépare facilement par centrifugation et qui se présente, alors, comme une masse blanc jaunâtre adhérent bien au fond du tube. Les méthodes diffèrent considérablement quant aux traitements à faire subir à ce culot de glycogène pour le purifier.

Notons enfin, que quelques auteurs ne jugent pas nécessaire de séparer le glycogène de la solution potassique ; ils suppriment donc la précipitation par l'alcool et dosent directement le glycogène en solution dans la lessive alcaline (BIERRY & GOUZON -400).

c) Purification du précipité de glycogène.

Quand on considère l'ensemble des méthodes de dosage du glycogène qui ont été successivement proposées on peut dire qu'après une période où la tendance a été de chercher à obtenir un précipité de glycogène aussi pur que possible on admet plutôt aujourd'hui que presque toutes les substances réductrices (qui seraient ultérieurement susceptibles d'être dosées comme glucose) sont solubles dans l'alcool et donc éliminées lors de la séparation du précipité de glycogène.

Dans la méthode initiale de PFLÜGER (392), on se contente de redissoudre le précipité de glycogène dans l'eau froide, après l'avoir lavé à l'alcool ; les impuretés qui ont été entraînées lors de la précipitation sont insolubles et sont éliminées par filtration. Dans les techniques qui ont été proposées comme améliorations de celle de PFLÜGER, on multiplie, généralement, le nombre des lavages à l'alcool : trois (CHAIGNE -395), ou quatre (SLOSSE -401, CALDERWOOD & ARMSTRONG -393). Il semble que dans les méthodes récentes, on ait plus ou moins renoncé à ces séries de mises en suspension suivies de centrifugation ou de filtration qui augmentent les occasions de pertes de matière : VAN WAGTENDONK, SIMONSEN et HACKETT (402) se limitent à un lavage, GOOD, KRAMER et SOMOGYI (397) et EVANS (47) ne lavent pas le précipité. Quelques auteurs, au contraire, se sont attachés à obtenir par des séries de reprises des précipités dans l'eau, suivies de nouvelles précipitations alcooliques, un précipité de glycogène aussi pur que possible (SASS - KORTSAK, WANG & VERZAR -311).

d) Dosage du glycogène.

Dans la plupart des méthodes, on dose la quantité de glycogène obtenue -et éventuellement purifiée- comme il vient d'être dit, sous forme de sucre après une hydrolyse acide, à chaud. Cependant, DE JONGH & PLANELLES (403) se contentent de mettre en suspension le précipité de glycogène dans un mélange alcool-éther et d'estimer la quantité du glycogène par néphélométrie ; quant à VAN WAGTENDONK, SIMONSEN et HACKETT (402), ils dissolvent ce précipité dans l'eau chaude, ajustent à un volume donné et colorent la liqueur ainsi obtenue par une solution étalon d'iode dans l'iodure de potassium : le dosage se fait par appréciation colorimétrique de la teinte brune obtenue. Signalons enfin, qu'actuellement, les méthodes de ce type connaissent une grande faveur à la suite des travaux sur le dosage colorimétrique des hydrates de carbone par l'anthrone (DREYWOOD -404, VILES & SILVERMAN -405, MORRIS -406, SEIFTER, DAYTON, NOVIC & MUNTWYLER -407) qui, bien qu'elles soient un peu moins précises que les méthodes par hydrolyse, présentent l'avantage d'être beaucoup plus rapides.

Dans les méthodes par hydrolyse, le précipité de glycogène, séparé par centrifugation et séché, est traité par un volume variant de 2 à 10 cc d'acide chlorhydrique 0.7 N, au bain-marie bouillant. L'acide chlorhydrique peut être remplacé par l'acide sulfurique normal ; les hydrolyses à l'autoclave (BIERRY & GRUZEWSKA -396) sont actuellement abandonnées.

L'hydrolyse dure de 2 heures 30 à 4 heures. Au bout de ce temps, la liqueur est refroidie, neutralisée et le sucre formé est dosé par une méthode qui est, en général, celle d'HAGEDORN - JENSEN (408, 409). De nombreuses autres méthodes ont été employées. GOOD, KRAMER et SOMOGYI (397) recommandent d'utiliser, de préférence, pour ce dosage, les méthodes au cuivre du type SHAFFER - HARTMANN (410, 411) ou SOMOGYI (412). Ces recommandations ont été reprises et justifiées par BIERRY, GOUZON et MAGNAN (413). Les auteurs anglo-saxons donnent actuellement leur préférence, pour ce dosage, à la méthode de NELSON (414).

Le poids du glycogène hydrolysé est égal à celui du sucre formé multiplié par le facteur 0.927.

Quelques auteurs ont indiqué la dispersion de leurs résultats expérimentaux. Malheureusement, les procédés de notation sont extrêmement variables et ne sont souvent pas définis. En dehors du calcul de l'écart-type, un certain nombre d'auteurs définissent la précision de leurs résultats par le calcul de l'erreur probable, égale à 0.6745 fois l'écart-type (VISSCHER & MULDER -415).

B.- Le dosage des formes du glycogène cardiaque.

La première distinction qui a pu être établie entre les formes libre et liée du glycogène tissulaire repose sur leur inégale facilité d'extraction du tissu dans lequel elles se trouvent engagées. (KULZ -114). WILLSTATTER & RHODEWALD (115) ont tenté d'extraire le lyo-glycogène par l'acide trichloracétique à 2%, le glycogène total étant dosé par la méthode de PFLÜGER (392). AUBEL, REICH et LANG (416), étudiant la répartition des formes du glycogène dans le foie du chien, extraient le glycogène soluble par le sulfate d'ammonium et dosent le glycogène lié, sur le culot, après dissolution dans la potasse à 35%, à chaud. WAJZER (120) a considérablement simplifié la méthode ; le muscle est broyé dans

l'acide trichloracétique refroidi; le lyo-glycogène passe en solution dans l'acide, le desmo-glycogène reste lié aux protéines et se trouve précipité en même temps qu'elles; la centrifugation permet de séparer les deux formes. Il apparaît, cependant, que si cette méthode est satisfaisante lorsqu'il s'agit du foie où la réserve de glycogène est relativement stable- il n'en va plus de même dans le cas du muscle où des précautions spéciales doivent être prises pour éviter toute glycogénolyse spontanée au cours des manipulations. Il est nécessaire, en particulier, d'assurer des conditions de refroidissement et de rapidité des opérations telles qu'en ont réalisé, par exemple, BLOOM, LEWIS, SCHUMPERT & CHEN (121) dont la méthode se distingue, en outre, de celle de WAJZER par le fait qu'au lieu de doser séparément le lyo- et le desmo-glycogène et de déterminer le glycogène total par addition, on dose séparément le lyo-glycogène et le glycogène total, le desmo-glycogène étant connu par différence.

C.- Le prélèvement du coeur.

C'est un fait établi depuis longtemps déjà (CRUICKSHANK -33) que le taux du glycogène cardiaque diminue rapidement après la mort. GRUNKE, SCHUMANN & BOHM (58) indiquent que, chez des rats assommés, le taux du glycogène cardiaque qui est normalement de 475 mg par 100 g., passe à 42 mg au bout de 1 minute et se maintient ensuite à ce taux pendant une dizaine de minutes. Cette diminution rapide du glycogène cardiaque après l'arrêt respiratoire a conduit les expérimentateurs à réduire le plus possible le délai qui sépare le sacrifice de l'animal du début des opérations de dosage du glycogène. C'est ainsi que SCHENK (32), opérant aussi rapidement qu'il le peut -c'est à dire en 6 à 8 minutes- obtient, pour le coeur du chien, des taux de glycogène compris entre 298 et 512 mg par 100 g. C'est, en effet, l'extrême rapidité de la glycogénolyse spontanée survenant après la mort qui explique que les résultats fournis par la plupart des auteurs soient -comme nous l'avons indiqué dans la première partie de ce travail- à la fois très dispersées et systématiquement faibles. Les valeurs anormalement élevées (SCHRÖDER -46) sont exceptionnelles et s'expliquent, en général, par des déficiences de la méthode de dosage utilisée -méthode de BARREDA (417) dans le cas précédent-

Dans les travaux récents, le coeur est généralement extrait aussi rapidement que possible de la cavité thoracique, et, aussitôt, immergé dans l'air liquide pour arrêter le cours des processus glycogénolytiques suivant la technique mise au point par COBET (418). G. EVANS (47) réalise l'ensemble de ces opérations en 3 à 4 secondes, SCHUMANN (244) en 6 à 8 secondes.

Cette différence de stabilité de la réserve glycogénique suivant les organes considérés explique que certaines méthodes (EDLUND & HOIMGREN -419) puissent donner des résultats apparemment corrects, pour des organes comme le foie ou le muscle, et des résultats systématiquement faibles pour le coeur et le cerveau qui exigent que des précautions spéciales soient observées. (KERR -420).

La rapidité de la destruction post-mortem du glycogène explique aussi, évidemment, l'imprécision des renseignements que nous pouvons avoir sur le taux du glycogène cardiaque chez l'homme, où les dosages ne peuvent être effectués que sur le cadavre (LOEPER & LEMAIRE -421, BIUME -54, LIEBIG -422).

D. - Méthode personnelle.

Nous avons utilisé pour toutes nos recherches des rats albinos provenant du même élevage, de sexe femelle, âgés de trois à cinq mois et dont le poids était compris entre 130 et 170 grammes. Les rats sont soumis à un jeûne préalable de 24 à 48 heures et sont sacrifiés à heure fixe (vers 16 heures), ce qui, comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, assure des conditions aussi constantes qu'il est possible pour le niveau de la réserve glycogénique du coeur.

Les sujets sont sacrifiés par décapitation. Nous n'avons pas pratiqué, comme EVANS (47) d'anesthésie préalable. On sait, en effet, que l'anesthésie -qu'il s'agisse de la narcose chloroformique (SCHENK -423) ou de l'anesthésie à l'amytal ou à l'éther (EVANS, TSAI & YOUNG -272, MURPHY & YOUNG -424) modifie sensiblement les taux du glycogène cardiaque et hépatique. Notre programme expérimental comportait, en outre, un certain nombre de déterminations sur des animaux ayant subi des épreuves respiratoires de natures diverses et sur lesquels l'anesthésique pouvait provoquer des variations incontrôlables du taux du glycogène cardiaque. Il résulte de cette façon d'opérer une légère augmentation du délai nécessaire au prélèvement du coeur, durée qui n'excède jamais, cependant, 10 à 15 secondes.

PRELEVEMENT DU MYOCARDE .- La partie ventriculaire du coeur est rapidement sectionnée, après ouverture du thorax, essuyée sur une feuille de papier filtre pour enlever le sang qui pourrait se trouver sur la section, et immédiatement placée entre deux blocs métalliques creux, contenant de la glace sèche à -5 ou -6 degrés. Le fragment de tissu est écrasé entre les deux blocs : l'ensemble de ces opérations exige -au maximum- 15 secondes.

Nous avons eu l'occasion de vérifier qu'il était absolument nécessaire d'opérer ce prélèvement aussi rapidement que possible. Le tableau n° I donne les valeurs du taux du glycogène cardiaque observées dans des séries de 6 animaux, chez lesquels le coeur a été prélevé immédiatement. 5 secondes, 10 secondes, 20 secondes, 30 secondes et 50 secondes après ouverture du thorax qui suit elle-même de 10 secondes la décapitation de l'animal.

Les valeurs du tableau I montrent donc qu'on dispose de moins de vingt secondes, après la décapitation de l'animal, avant que le taux du glycogène cardiaque ait sensiblement varié.

DISSOLUTION DU TISSU .- Au bout de quelques secondes, on obtient, entre les blocs réfrigérants, un disque de tissu ventriculaire congelé, qui se détache facilement du support à l'aide d'une pointe de scalpel. Le fragment de myocarde est jeté immédiatement dans un tube contenant 2 cc de potasse à 30%, taré, bouché et refroidi dans un mélange glace-sel. Toutes précautions sont prises pour éviter les erreurs systématiques de pesée qui pourraient résulter de la condensation de vapeur d'eau sur les parois du tube refroidi. Le tube est donc pesé, à nouveau sur une balance amortie donnant une précision de 1/10 de mg : les fragments de myocarde doivent peser entre 100 et 500 mg. L'ensemble des opérations de pesée exige moins de 30 secondes.

Le tube est alors chauffé sur une petite flamme de gaz et son contenu est rapidement amené à l'ébullition. Celle-ci est maintenue jusqu'à ce que tout

le tissu paraît dissous ; on ajoute alors 2 cc d'eau, on mélange, on ramène à l'ébullition et on porte le tube au bain-marie bouillant après l'avoir couvert avec un verre de montre ou une toupie de verre pour éviter l'évaporation. On laisse la dissolution se poursuivre au bain-marie pendant au moins 1 heure en ayant soin d'agiter le tube de temps en temps. On obtient, ainsi environ 4 cc de solution du tissu cardiaque dans la potasse à 15%.

PRECIPITATION DU GLYCOGENE - A la fin des opérations de dissolution dans la lessive de potasse, le contenu du tube est transvasé dans un tube à centrifugation de 50 cc. On rince trois fois le tube avec 2 cc d'eau et on réunit les eaux de rinçage à la solution alcaline : on a donc, alors, environ 10 cc de solution du tissu dans la potasse à 6%. On agite le tube pour avoir une solution homogène, puis on introduit, sans cesser d'agiter 20 cc d'alcool éthylique à 95%. Pour obtenir un mélange homogène de l'alcool, on fait passer dans le liquide, pendant quelques secondes, un courant d'azote qui l'agite vigoureusement. On abandonne, alors, le tube, couvert, à la température de la pièce, pendant 12 à 15 heures. Le glycogène précipite sous forme de flocons blanchâtres qui se déposent sur le fond et les parois du tube.

HYDROLYSE DU GLYCOGENE .- Le précipité est séparé par centrifugation à 3.500 T/m pendant 15 minutes ; le liquide est décanté par aspiration et le précipité séché pendant quelques minutes, au bain-marie, pour éliminer les dernières traces d'alcool. On ajoute, alors, 10 cc d'acide chlorhydrique 0.7 N ; on agite pour mettre le précipité en suspension, on couvre le tube avec une toupie de verre et on le place au bain-marie bouillant pendant 3 heures. Au bout de ce temps, l'hydrolyse étant terminée, on laisse refroidir le tube, on neutralise le liquide par addition, goutte à goutte, de potasse à 50% jusqu'au virage du Rouge de phénol. On observe alors, souvent, une légère floculation. Après un repos d'une dizaine de minutes, on élimine, s'il y a lieu, le floculat par centrifugation et on dose le sucre formé sur la totalité de l'hydrolysate.

DOSAGE DU GLUCOSE .- Nous avons utilisé la méthode de BAUDOUIN et LEWIN (425). Comme la plupart des auteurs nous ne pratiquons pas de défécation préalable. Nous avons vérifié, en de nombreuses occasions, que les résultats ne diffèrent pas, de façon systématique, selon qu'on opère avec ou sans défécation. L'hydrolysate final ne contient pratiquement ni substances protéiques, ni substances réductrices susceptibles de fausser, par excès le dosage du glucose. Il y a cependant lieu de remarquer, que dans les cas où le taux du glycogène est normal ou supra-normal, on peut être amené à doser des quantités de glucose qui sont de cinq à dix fois plus élevées - si on opère sur $\frac{1}{2}$ gramme de cœur - que le taux de la glycémie normale qui représente la zone optimum de validité du dosage considéré. Il y a, dans ce cas, avantage à procéder aux opérations de défécation et à refaire le dosage que sur une partie du filtrat ; les erreurs supplémentaires qui peuvent en résulter sont relativement faibles et on bénéficie, alors, d'un précipité mercuriel plus facile à dissoudre, à la fois parce qu'il est moins abondant et parce que ses éléments sont de plus petites dimensions.

Le poids du glycogène est égal au poids du glucose dosé multiplié par le facteur 0.927.

Les résultats sont exprimés en milligrammes de glycogène par 100 grammes de tissu cardiaque frais.

DOSAGE DES FORMES LYO- et DESMO-GLYCOGENE .-

Pour le dosage des formes lyo- et desmo-glycogène, nous avons adapté à notre mode opératoire, la technique décrite par BLOOM, LEWIS, SCHUMBERT & CHEN (121). Après avoir préparé comme il a été dit ci-dessus, un fragment de cœur congelé pesant environ un demi-gramme, celui-ci est divisé en deux sur le bloc refroidi : la première moitié sert au dosage du glycogène total comme il a été dit. L'autre moitié sert au dosage du lyo-glycogène : elle est rapidement pesée à sec, puis jetée dans un tube de broyeur de 50 cc contenant 10 cc d'acide trichloracétique à 10%, à 0°. Le fragment de tissu est alors broyé jusqu'à formation d'une suspension homogène. Il y a lieu d'éviter que la préparation se réchauffe, au cours des opérations : aussi le broyage est-il fait par courtes périodes de 20 à 30 secondes et le tube remplacé, entre deux broyages, dans un milieu réfrigérant. Le broyage est effectué dans un microbroyeur en Pyrex, selon la technique de POTTER et ELVEHJEM (426).

Le contenu du broyeur est, ensuite, transvasé dans un tube de centrifugeuse refroidi. Le broyeur est rincé avec 5 cc d'acide froid qu'on réunit au broyat et le tout est abandonné pendant 1 heure à la glacière. On sépare alors le précipité trichloracétique par centrifugation. Les tubes sont refroidis et on centrifuge 3 fois pendant 2 minutes à 3.500 t/m en refroidissant les tubes entre chaque opération. On sépare alors le liquide et le culot .

Le liquide contient le lyo-glycogène. On y ajoute 20 cc d'alcool éthylique à 95% et on abandonne à la glacière pendant toute la nuit. Le précipité de glycogène qui se forme est traité comme il a été dit plus haut.

Le desmo-glycogène est connu par différence. Dans quelques cas, nous avons dosé directement le desmo-glycogène en dissolvant le culot de centrifugation dans la potasse à 30% et en traitant cette liqueur comme on le fait pour le glycogène total. Nous avons ainsi vérifié que les valeurs trouvées pour les formes libre et liée ont une somme égale à la valeur trouvée, d'autre part, pour le glycogène total. Le tableau II permet la comparaison des valeurs du glycogène total obtenues par calcul et par dosage.

Cependant, la détermination directe du desmo-glycogène est difficile car le culot de précipitation trichloracétique se dissout, généralement, assez mal dans la lessive alcaline.

Nous avons, généralement, exprimé, dans nos résultats expérimentaux, les taux du lyo- et du desmo-glycogène en pourcentages du glycogène total.

II - LA RESERVE NORMALE DU GLYCOGENE CARDIAQUE : GLYCOGENE TOTAL ET FORMES DE LA RESERVE.

a). Glycogène total .-

Comme nous l'avons vu, dans la première partie de ce travail, les

valeurs normales du glycogène cardiaque chez le rat ont fait l'objet de déterminations nombreuses dont les résultats sont souvent contradictoires. D'une part, un certain nombre d'auteurs - comme SCHUMANN (65) et EVANS (47) - trouvent des valeurs voisines de 500 mg par 100 grammes de tissu frais, avec des résultats peu dispersés ; d'autres, au contraire, obtiennent des valeurs beaucoup plus basses et, généralement, très dispersés. Nous avons exposé, dans le chapitre précédent, les raisons de ces divergences : elles tiennent surtout aux déficiences des méthodes de dosage. Cependant, des travaux récents, en particulier celui de GERLICH & WIELE (427), donnent encore comme taux normal du glycogène myocardique chez le rat, des valeurs inférieures à 200 mg. par 100 grammes de tissu frais.

Ces incertitudes sur la valeur du niveau normal d'une réserve aussi importante nous ont incité à reprendre systématiquement l'étude du taux du glycogène cardiaque à l'aide de la méthode que nous avons décrite. Les résultats des dosages, portant sur 60 animaux sont rassemblés dans le tableau III.

La dispersion de nos résultats est exprimée par l'écart probable et nous avons suivi, sur ce point, les indications de VISSCHER & MULDER (415), de manière à rendre plus facile la comparaison de nos résultats avec ceux des auteurs qui nous ont précédé. Ce paramètre représente, comme on sait, l'intervalle, centré sur la moyenne, qui contient la moitié des observations, dans le cas d'une distribution normale.

La VALEUR MOYENNE, dans les conditions normales, du TAUX DU GLYCOGENE CARDIAQUE, chez le rat est donc de 476 ± 26 mg. par 100 grammes de tissu frais.

Les valeurs que nous avons trouvées sont donc très voisines de celles indiquées par EVANS (47) et par SCHUMANN (65). Il y a lieu de remarquer, cependant, que, sans être très dispersés nos résultats le sont notablement plus que ceux du dernier auteur cité. On pourrait se demander, si, en dépit des précautions que nous avons prises, une partie du glycogène n'a pas été perdue dans un certain nombre de déterminations par le fait que notre méthode de refroidissement est certainement moins rapide que la congélation dans l'air liquide utilisée par SCHUMANN. Nous ne le pensons pas.

En effet, nous ignorons le nombre d'animaux sur lequel cet auteur a fait ses mesures et il est possible - nous l'avons observé, nous-même - qu'il ait pu obtenir, à la suite de circonstances non définies, une série de mesures resserrées dans un intervalle de variation étroit. Les résultats de recherches récentes, faites par biopsie (CASTEN & MARSH -37) montrent des écarts probables de 30 à 50 mg. Nous pensons, plutôt - qu'il y a - comme il est indiqué dans la première partie de ce travail, un véritable turn-over du glycogène cardiaque comportant des phases d'utilisation et de synthèse alternées au rythme des systoles et des diastoles. Dans ces conditions, seule une petite fraction de la réserve glycogénique est utilisée à chaque contraction et la constance apparente de la réserve n'existe qu'entre les limites d'incessantes oscillations : ce fait introduit, évidemment, - indépendamment des variations expérimentales fortuites - un élément de fluctuation et de dispersion inéluctable.

b). Formes de la réserve glycogénique.

La répartition de la réserve glycogénique du foie et du muscle a fait

l'objet de plusieurs recherches. Le problème n'a guère été posé, pour le glycogène du coeur, que dans le travail de DAVIES, FRANCIS et STONER (122), opérant sur le lapin et le pigeon. Encore s'agit-il là, tout au plus, d'une indication, car les séries expérimentales de ces auteurs comprennent respectivement, trois et quatre animaux. Nous nous sommes attachés à préciser les valeurs normales du lyo- et du desmo-glycogène chez le rat. A l'aide de la technique décrite dans le chapitre précédent, nous avons déterminé la proportion des deux formes de l'hydrate de carbone dans le myocarde de 21 rats. Nos résultats sont rassemblés dans le tableau IV.

Ces résultats montrent donc la répartition suivante : LYO-GLYCOGENE : $54 \pm 3\%$ - DESMO-GLYCOGENE : $46 \pm 3\%$. Autrement dit, la réserve glycogénique normale contenue dans 100 grammes de coeur de rat est formée de 257 mg de lyo-glycogène et de 219 mg. de desmo-glycogène.

La dispersion que nous observons est un peu supérieure à celle qui a été indiquée par BLOOM, LEWIS, SCHUMPERT & CHEN (121) pour le muscle squelettique. Ceci s'explique, comme nous l'avons dit à propos de la réserve totale, par le fait que cette réserve est l'objet de variations incessantes et que ces fluctuations n'affectent pas également les deux formes de la réserve, ainsi que nous le montrerons ultérieurement.

En résumé, on peut constater que la réserve glycogénique totale du coeur ne diffère pas sensiblement de celle du muscle squelettique telle que nous l'avons rapportée dans la première partie de ce travail. La proportion du lyo- et du desmo-glycogène est également comparable si nous nous reportons- pour le muscle squelettique - au travail de BLOOM, LEWIS, SCHUMPERT & CHEN.

La réserve glycogénique du coeur se distingue, par contre, fondamentalement de celle du foie. Par son taux global d'abord : alors que dans le myocarde, le taux de cette réserve est de l'ordre de 500 mg. p. 100 g. le foie de l'animal nourri contient une quantité de glycogène qui varie de 3.500 à 4.500 mg. par 100 grammes. La différence porte aussi sur l'état physico-chimique : tandis que la fraction libre du glycogène cardiaque représente environ 55% de la réserve totale, celle du glycogène hépatique atteint 85% de cette réserve. Or, on sait qu'un jeûne de 24 heures, qui n'affecte pas -ou même, augmente légèrement- la réserve glycogénique du coeur, fait tomber celle du foie à une faible fraction de sa valeur normale. A ce moment, l'élément lyo-glycogène représente moins de 10% de la réserve totale. L'utilisation de la réserve hépatique porte donc, essentiellement, sur la fraction libre .

III - INFLUENCE DE L'ANOXIE ET DE L'HYPOXIE SUR LA RESERVE GLYCOGENIQUE DU COEUR

Nous avons signalé, dans le chapitre II de la première partie de ce

travail, que la réserve glycogénique du coeur s'abaisse au cours de l'anoxie. Cependant, les modalités de cette diminution ne sont pas connues. Quelle est la vitesse de cet épuisement ? La totalité de la réserve est-elle susceptible d'être utilisée, sinon quelle est la fraction utilisable ? Les formes libre et liée participent-elles à cette mobilisation et dans quelle proportion ? Telles sont les questions que nous avons essayé de résoudre.

a). Méthodes .-

Deux types d'expériences ont été réalisés : l'anoxie foudroyante par inhalation d'azote pur et l'hypoxie sévère par inhalation d'un mélange gazeux pauvre en oxygène. Les animaux sont placés dans une chambre de verre épais, traversée par un courant gazeux de composition connue.

b). Expériences d'anoxie aigüe.-

Les animaux placés dans l'enceinte renfermant de l'Azote pur meurent en 2 ou 3 minutes, après une phase d'excitation violente. Les rats sont sortis de la chambre d'inhalation aussitôt après le dernier mouvement respiratoire. Les résultats du dosage du glycogène cardiaque, au moment de la mort, sont rassemblés dans le tableau V.

L'examen des résultats du tableau V montre que l'anoxie aigüe épuise rapidement la quasi-totalité de la réserve glycogénique du coeur : celle-ci passe de 476 mg. par 100 g. à 48 ± 13 mg. par 100 g. Il subsiste donc, dans le myocarde, une petite quantité de glycogène, représentant environ 10% de la réserve initiale .

c). Expériences d'hypoxie sévère .-

Les animaux sont placés dans une enceinte où circule un mélange gazeux contenant 5% d'oxygène et 95% d'Azote. L'atmosphère est préparée, dans un gazomètre de 100 litres, par mélange d'air et d'Azote en proportions convenables. Le mélange est reçu, après traversée de la chambre respiratoire, dans un second gazomètre d'égale capacité, d'où il est renvoyé dans le premier. Le même mélange gazeux sert, ainsi, jusqu'à la fin de l'expérience. Une boîte à chaux sodée est placée sur le trajet du courant gazeux pour fixer l'anhydride carbonique produit par l'animal. Dans les expériences d'une durée supérieure à 3 heures, nous avons procédé, pour remédier à la diminution du taux en oxygène de l'atmosphère résultant de la respiration du sujet, à une addition de 500 cc d'oxygène pur dans le gazomètre, pratiquée à la fin de la troisième heure. Dans ces conditions, la teneur de l'atmosphère en oxygène peut être considérée comme constante pendant toute la durée de l'expérience. Nous avons fait sept séries d'expériences de durées différentes : le taux du glycogène cardiaque a été déterminé après des périodes de 1 heure, 2 heures, 2 heures 30, 3 heures, 3 heures 30, 4 heures et 4 heures 30. Les tableaux VI et VII donnent les valeurs individuelles du taux du glycogène cardiaque dans ces expériences.

A partir des valeurs moyennes ainsi obtenues, nous avons construit la

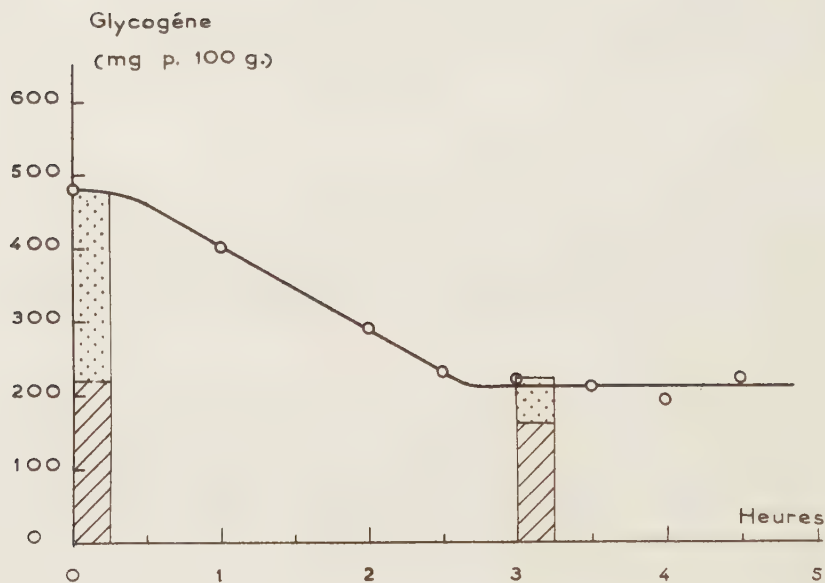


Figure I

VARIATION DU TAUX DU GLYCOGENE CARDIAQUE EN FONCTION DE LA DUREE DE L'HYPOXIE

Les rectangles représentent la répartition de la réserve
entre les formes libre et liée aux temps 0 et 3 heures

(Pointillé : Lyo-Glycogène - Hachures : Desmo-Glycogène)

courbe de la variation du taux du glycogène en fonction de la durée de l'hypoxie. Cette courbe montre que pendant les 150 premières minutes de l'épreuve, la réserve glycogénique du cœur décroît régulièrement à une vitesse voisine de 100 mg. par 100 grammes et par heure : elle atteint, alors, une valeur voisine de 200 mg. par 100 g. (218 ± 36 mg) et se stabilise à ce niveau, même si on prolonge l'hypoxie pendant 4 à 5 heures, sans que l'animal ne présente de signes de défaillance respiratoire ou circulatoire (Figure 1). D'autre part, le pourcentage des animaux qui succombent au cours des expériences augmente très rapidement, à mesure que leur durée se prolonge et, chez ces animaux, sacrifiés au moment de la mort, le taux du glycogène tombe à des valeurs voisines de celles que nous avons observées dans les anoxies aiguës. Il semble donc que le palier de stabilisation que nous venons de mentionner représente la limite d'épuisement des réserves de glycogène du cœur, compatible avec le maintien de la survie en hypoxie.

d). Modifications du lyo- et du desmo-glycogène provoquées par l'anoxie et l'hypoxie .-

Nous avons exposé, dans le chapitre précédent, que la réserve glycogénique du cœur comprend deux éléments : une fraction libre (lyo-glycogène) représentant approximativement les 11/20 de la quantité totale du glycogène et une fraction liée (desmo-glycogène), représentant les 9/20 restants. Or, nous avons vu, dans la première partie de ce travail, qu'un certain nombre d'auteurs (WILLSTATTER & RHODEWALD -115, WAJZER -120, BLOOM, LEWIS, SCHUMPERT & CHEN -121) avaient suggéré que l'état physico-chimique de la réserve pourrait jouer un rôle déterminant dans sa possibilité d'utilisation.

Nous avons donc examiné quelle est la répartition de la réserve résiduelle, entre les formes libre et liée, à la fin d'une épreuve d'anoxie aiguë, d'une part, et, d'autre part, après 3 heures d'hypoxie (séjour dans un mélange contenant 5% d'oxygène et 95% d'azote), c'est à dire au moment où le palier de stabilisation de la dégradation des réserves est sûrement atteint et avant la période de défaillance cardio-respiratoire éventuelle. Les résultats relatifs à ces deux groupes de recherches sont rassemblés dans les tableaux XIII & XIV.

En ce qui concerne l'anoxie aiguë, nos expériences n'ont porté que sur quelques animaux (8). La quantité absolue du glycogène total étant généralement très faible, nous avons dû réunir par deux les échantillons afin d'avoir un prélèvement renfermant une quantité suffisante de glycogène pour pouvoir être dosée correctement.

L'examen des valeurs obtenues montre que :

1) La faible quantité de glycogène (10% environ du glycogène total initial) qui demeure dans le myocarde après une anoxie brutale par respiration d'azote pur est constituée à peu près exclusivement (96%) par du desmo-glycogène.

2) L'utilisation de la réserve glucidique par le cœur soumis à une épreuve d'hypoxie sévère et de longue durée (5% d'oxygène pendant 3 heures) ne porte pas exclusivement sur l'une des formes de la réserve glycogénique. La forme libre est surtout utilisée, mais la forme liée est aussi dégradée : le lyo-glycogène ne représente plus que 28% du glycogène total restant à la fin de l'expérience.

Chez le rat, placé dans des conditions normales, on sait que la réserve

glycogénique de 100 grammes de coeur est de 486 mg, constituée par 257 mg de lyo-glycogène et 219 de desmo-glycogène. Sous l'influence de l'hypoxie, cette réserve s'abaisse : le lyo-glycogène passe de 257 à 61 mg et le desmo-glycogène de 219 à 157 mg. Ces variations sont représentées sur la figure 1 .

d). Interprétation des résultats.-

La réserve normale de glycogène du myocarde du rat présente une constance moyenne qui résulte du fait que, si on admet une utilisation permanente de cette réserve, celle-ci est constamment reconstituée et que le glycogène est, comme nous l'avons précédemment indiqué, l'objet d'un véritable "turn-over". Quelle fraction de la réserve totale l'élément métabolisé représente-t-il ? Nous ne le savons pas. Nous venons de montrer qu'en dehors de cette "oscillation physiologique", la partie fixe de la réserve est, elle-même, susceptible d'être utilisée :

- 1) de façon à peu près complète, dans l'anoxie aigüe ;
- 2) pour 60% de sa valeur totale, dans l'hypoxie sévère .

par quel mécanisme, le glycogène peut-il être utilisé dans ces conditions ?

1/- Anoxie aigüe .-

Peut-on identifier le comportement du muscle cardiaque anoxique à celui du muscle squelettique en anaérobiose ? Il est très vraisemblable qu'il en est ainsi et l'hypothèse de SCHUMANN (65) paraît être la seule plausible. Il y a, dans l'anoxie aigüe, épuisement de toutes les réserves énergétiques du coeur et défaut de leur resynthèse : la réserve glycogénique ne peut être reconstituée qu'en aérobie. La question se pose, en outre, de savoir s'il n'y a pas, dans ces conditions, une activation de la glycogénolyse qui agirait, concurremment avec le défaut de resynthèse du glycogène, pour assurer un épuisement extrêmement rapide de la totalité de la réserve. En dehors de quelques points de détails, la question n'a pas été élucidée.

On sait, en effet, que l'anoxie brutale provoque une décharge d'adrénaline et SUTHERLAND & CORI (148) ont montré que celle-ci a la propriété d'activer la phosphorylase responsable de la première étape du catabolisme glycogénique. En outre, SOSKIN & LEVINE (428) ont noté que la forme active de la phosphorylase contient des groupes-SH. L'anoxie a pour résultat de conserver l'enzyme sous sa forme réduite, favorisant, ainsi, la phosphorylation et la dégradation du glycogène. D'autre part, WAJZER (278) a montré -sur le foie et le muscle squelettique- que l'action glycogénolytique de l'adrénaline consisterait essentiellement dans la propriété qu'a cette substance de libérer le desmo-glycogène de son support protéique et de le rendre, ainsi, apte à la dégradation.

On ne sait cependant pas si ces propriétés de l'adrénaline sont encore susceptibles de se manifester en anaérobiose. En effet, d'autres propriétés physiologiques de cette substance disparaissent en l'absence d'oxygène (TOURNADE, MALMEJAC & ROCCHISANI - 429, SURTSHIN, ROBBARD & KATZ -430, VAN LOO, SURTSHIN & KATZ -431). Des travaux de GELHORN et PACKER (432) et de VAN MIDDLESWORTH (433) paraissent établir qu'il en va de même du pouvoir de mobilisation du glycogène. Nous avons constaté, comme le montrent les valeurs réunies dans le tableau XV que la réserve glycogénique du foie n'est pas l'objet, comme celle du coeur, d'une vidange accélérée, au cours de l'anoxie aigüe .

Il paraît donc y avoir, dans ces conditions expérimentales, soit une

sécrétion d'adrénaline d'importance limitée, soit un manque d'efficacité de la sécrétion par suite de l'anaérobiose totale, soit enfin, addition des deux phénomènes.

Quant aux mécanismes de la dégradation, eux-mêmes, il n'apparaît pas qu'ils soient notablement modifiés. Le tableau précédent confirme, chez le rat, le fait observé par CORDIER (434), chez le chien, qu'une anoxie brutale, par inhalation d'azote, entraîne une légère diminution du taux du glucose sanguin. Le cycle métabolique du glycogène cardiaque serait, ainsi, réduit à la phase anoxybiotique du schéma de MEYERHOF : utilisation du glycogène et accumulation d'acide lactique. Celle-ci, toutefois, n'a été, jusqu'ici, mise en évidence que sur des coeurs isolés ou des coeurs-poumons (BOGUE, CHANG & GREGORY -86, RUHL & THADDEA -88) et nous avons dit quelles réserves il convient de faire sur l'identité de fonctionnement de telles préparations et des organismes entiers. Nous devons donc admettre que, conformément à l'hypothèse indiquée plus haut, la disparition rapide de la réserve glycogénique dans le myocarde maintenu en état d'anoxie aigüe, paraît essentiellement due à l'absence de resynthèse au cours de la contraction anaérobie.

2/- Hypoxie sévère .

Nous avons montré que le comportement de la réserve de glycogène du myocarde du rat placé en hypoxie sévère présente deux phases successives :

- 1) une phase d'appauvrissement lent et régulier
- 2) une phase de stabilisation à un niveau relativement constant représentant environ 2/5 de la réserve initiale. Arrivé à ce stade, il peut se produire, dans un délai très variable, une défaillance rapide du myocarde, celui-ci se comportant, alors, comme dans le cas de l'anoxie aigüe .

La première phase paraît correspondre à un fonctionnement voisin du fonctionnement normal avec, cependant, un déplacement de l'équilibre des réactions cataboliques et anaboliques qui fait que chaque contraction cardiaque dégrade un peu plus de glycogène qu'elle n'en reconstitue. Il en résulte, comme nous le constatons, un abaissement du niveau de la réserve proportionnel à la durée de l'épreuve. Nous ne sommes pas renseignés sur le mécanisme du déplacement de cet équilibre. Nous ignorons, en particulier, s'il résulte d'une augmentation de la glycogénolyse -notamment par suite de l'activation du système phosphorylase sous l'influence de l'excitation sympathico-adrénalinique mentionnée précédemment- ou, au contraire, d'une diminution de l'activité des processus de resynthèse. A l'appui de cette dernière hypothèse, on peut invoquer le fait que la consommation d'oxygène " in vitro " du tissu cardiaque d'animaux, préalablement soumis à l'anoxie est diminuée (FUHRMAN, FUHRMAN & FIELD -435, NOWY & HELMREICH 436, 437) et que LEMLEY & MENEELY (438) ont montré que l'anoxie crée une véritable lésion biochimique consistant en une diminution de l'activité des enzymes intervenant dans la phase aérobie du métabolisme glucidique. On ne doit pas perdre de vue, cependant, qu'il s'agit là, de travaux effectués sur des coupes de tissus et que rien ne permet d'assurer que les résultats de ces expériences sont encore valables pour des organes en place.

Quant à la seconde phase, elle correspond à un stade d'équilibre critique ou le moindre dérèglement de cet état apparemment stable, amène un colapsus brutal, comme nous l'avons observé au cours de nos expériences d'hypoxie, lorsque celle-ci était prolongée au delà de trois heures. Ce "niveau de stabilisation", qui est de l'ordre de 200 mg. pour 100 grammes de coeur, et la

répartition que nous avons indiquée -entre les formes libre et liée- doivent représenter la limite de l'équilibre métabolique compatible avec une survie de quelque durée : encore s'agit-il d'un équilibre précaire et une légère perturbation peut, alors, entraîner une défaillance presque instantanée.

IV - VARIATIONS DE LA RESERVE GLYCOGENIQUE CARDIAQUE PROVOQUEES PAR L'ASPHYXIE.

Nous avons étudié, dans le chapitre précédent, les variations de la réserve glycogénique cardiaque provoquées par l'anoxie aigüe et l'hypoxie sévère. Dans la discussion des résultats, nous avons montré que l'effondrement de la réserve de glycogène du myocarde, à la suite de l'inhalation d'Azote pur, ne s'accompagne d'aucune modification notable de la réserve du foie en glycogène et d'aucune variation importante de la glycémie.

Ces résultats sont donc, en accord avec ceux de D. CORDIER (434), qui a montré que l'anoxie aigüe, réalisée par inhalation d'Azote pur, ne produit pas, chez le chien, de modification sensible de la glycémie. Mais cet auteur a mis en évidence que, dans l'hyperglycémie asphyxique, c'est l'acide carbonique qui joue le rôle prépondérant dans l'augmentation du taux du sucre sanguin.

L'intoxication carbonique progressive lui a permis de montrer l'étroit parallélisme qui existe entre l'augmentation de la tension de ce gaz dans l'air inspiré et les valeurs de l'hyperglycémie. Ces recherches nous ont naturellement conduit à étudier l'influence de l'intoxication carbonique sur la réserve glycogénique du myocarde. En effet, D. CORDIER (439, 440) a montré que l'acide carbonique augmente le niveau du sucre sanguin par les mécanismes suivants :

1) Excitation du sympathique central atteignant les cellules hépatiques par deux voies distinctes :

- a- une voie nerveuse directe par les nerfs splanchniques,
- b- une voie humorale indirecte par augmentation de la sécrétion d'adrénaline.

2) Action directe de l'acide carbonique sur les cellules hépatiques, l'abaissement du pH augmentant la glycogénolyse.

Ce dernier mécanisme d'action doit retenir particulièrement notre attention. En effet, à la suite des travaux d'ELIAS (441) et ELIAS & KOLB (442) montrant que les ingestions ou injections d'acides augmentent le taux du sucre sanguin chez le lapin (Säurediabetes); FROHLICH et POLLAK (443), puis LESSER (444) ont cherché à préciser la genèse de cette hyperglycémie. Pour ces auteurs, le "point d'attaque" des acides fixes est localisé au niveau de la cellule hépatique, l'augmentation de la concentration en ions hydrogène favorisant la glycogénolyse. Ils se basent, pour émettre cette théorie, sur les résultats obtenus par perfusion du coeur de grenouille avec des solutions d'acidité variable. La diminution du pH du liquide favorise, de manière très nette, la

glycogénolyse jusqu'à une certaine limite (pH 6.45) à partir de laquelle le phénomène se ralentit.

Ils ont trouvé, par contre, que le glycogène musculaire ne paraît pas modifié par l'augmentation de l'acidité. Les recherches d'ELIAS et SCHUBERT (445) montrent, en effet, que le glycogène musculaire d'une patte perfusée n'est pas modifié par l'acidification du sang à l'aide d'acide lactique. Ces auteurs paraissent, toutefois, avoir négligé de prendre en considération les très anciennes recherches de NASSE (446), effectuées en 1877. Cet expérimentateur a montré que l'acide carbonique accélère l'hydrolyse du glycogène dans le muscle squelettique de lapin et de grenouille et que la transformation du glycogène en sucre, sous l'action de la ptyaline, est également activée par cet acide.

Le problème que nous nous sommes posé est donc de savoir comment se comporte la réserve glycogénique du muscle cardiaque en présence de concentrations différentes d'acide carbonique dans un mélange gazeux sans oxygène ou pauvre en oxygène.

A).- Asphyxies aiguës .-

a) Inhalation d'anhydride carbonique pur.

Nous avons d'abord examiné, comme nous l'avons fait avec l'Azote, l'action exercée par une asphyxie aiguë, réalisée par l'inhalation d'Anydride carbonique pur. Nous avons suivi la même technique expérimentale que dans les expériences d'anoxie aiguë. La chambre respiratoire est traversée par un courant de gaz carbonique pur, préalablement détendu dans un gazomètre. Les animaux meurent en 2 minutes environ, après avoir présenté quelques mouvements respiratoires très amples et très profonds. Le coeur est prélevé 30 secondes, en moyenne après le dernier mouvement respiratoire. Les valeurs du taux du glycogène cardiaque sont rassemblées dans le tableau XVI.

Ces résultats montrent que les rats qui succombent d'asphyxie aiguë ne présentent pas, au moment de la mort, un abaissement de la réserve glycogénique cardiaque aussi important que celui qui caractérise l'anoxie aiguë. Le taux moyen de cette réserve s'établit, en effet, pour 10 animaux, à 359 ± 59 mg par 100 grammes. L'anhydride carbonique exerce donc une action modératrice sur la vitesse de dégradation de la réserve de glycogène du myocarde, sous l'influence du manque d'oxygène.

b) Mélanges d'Azote et d'anhydride carbonique .

Les résultats acquis dans les précédents chapitres nous ont permis de conclure que, tandis que l'anoxie et l'hypoxie déterminent une diminution de la réserve glycogénique du myocarde, dont les conditions dépendent de la sévérité et de la durée du manque d'oxygène, l'asphyxie aiguë altère beaucoup moins le niveau de cette réserve. L'asphyxie brutale par l'anhydride carbonique pur, qui réalise, en même temps qu'une acidose gazeuse aiguë, une anoxie complète, nous a montré que la dégradation de la réserve était beaucoup moins

importante que dans le cas d'une anoxie brutale, réalisée par inhalation d'azote. La présence de l'anhydride carbonique paraît donc, dans ce cas, exercer une action freinatrice sur le catabolisme de la réserve myocardique. Nous avons, alors, entrepris l'étude systématique de cet effet modérateur avec des mélanges asphyxiques, réalisant, à la fois, un état anoxique et des hypercarbies d'intensités différentes : il s'agit donc, dans ce cas d'anoxies hypercarbiques.

Dans ces expériences, les rats sont placés dans des mélanges contenant respectivement 80% de CO₂ et 20% d'Azote, et 50% de CO₂ et 50% d'Azote. Dans l'un et l'autre cas, les animaux ne survivent que quelques minutes. Le cœur est prélevé aussitôt après le dernier mouvement respiratoire. Les résultats des dosages sont rassemblés dans les tableaux XVII (80% de CO₂ : 9 animaux) et XVIII (50% de CO₂ : 14 animaux).

Ainsi, en atmosphère anoxique, le niveau de la réserve glycogénique du cœur s'abaisse dans tous les cas ; mais cet abaissement est toujours ralenti par la présence de l'anhydride carbonique (asphyxie). Le taux de la réserve, au moment de la mort, varie avec la concentration du CO₂ dans le mélange gazeux.

Pour une concentration de 100%, il est de 359 ± 59 mg p. 100 g.
(Tableau XVI) ;

Pour une concentration de 80%, il est de 286 ± 62 mg. p. 100 g.
(Tableau XVII) ;

Pour une concentration de 50%, il est de 181 ± 31 mg p. 100 g.
(Tableau XVIII).

Comme le montre la figure 2, l'inhibition exercée par l'anhydride carbonique à haute concentration sur l'intensité de la glycogénolyse cardiaque est proportionnelle à sa concentration.

B.) - Asphyxies de longue durée .

Après avoir constaté que les tensions élevées d'anhydride carbonique freinent la dégradation de la réserve glycogénique du myocarde, nous nous sommes posé la question de savoir si des tensions plus faibles de CO₂ exerceraient encore une action freinatrice, au cours d'expériences de longue durée. Nous avons donc pratiqué des asphyxies ménagées, tolérables pendant plusieurs heures et réalisant, à la fois, une hypoxie sévère et constante (5% d'oxygène) et une hypercarbie de plus ou moins forte intensité. Les mélanges que nous avons utilisés renferment de 1 à 20% de CO₂, concentrations compatibles avec une survie prolongée des animaux .

Nous avons, systématiquement, examiné l'état de la réserve de glycogène du cœur après 3 heures d'asphyxie ménagée et nous avons déterminé, pour un certain nombre d'échantillons, les proportions du lyo- et du desmo-glycogène . Nous avons complété cette étude par l'examen, pour certaines concentrations de CO₂, de l'évolution de la réserve glycogénique cardiaque en fonction du temps. Nos déterminations sont donc groupées en deux séries.

a) Variation de la réserve glycogénique du cœur en fonction de la durée de l'asphyxie .

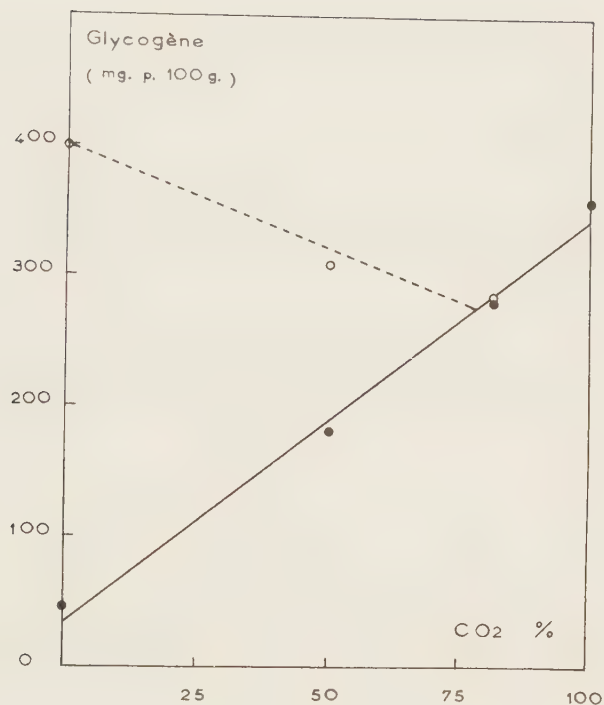


Figure 2

VARIATION DU TAUX DU GLYCOGENE CARDIAQUE
EN PRESENCE DE FORTES CONCENTRATIONS
D'ANHYDRIDE CARBONIQUE

Trait plein : Anoxie hypercarbique
Trait tiret : Hypoxie hypercarbique

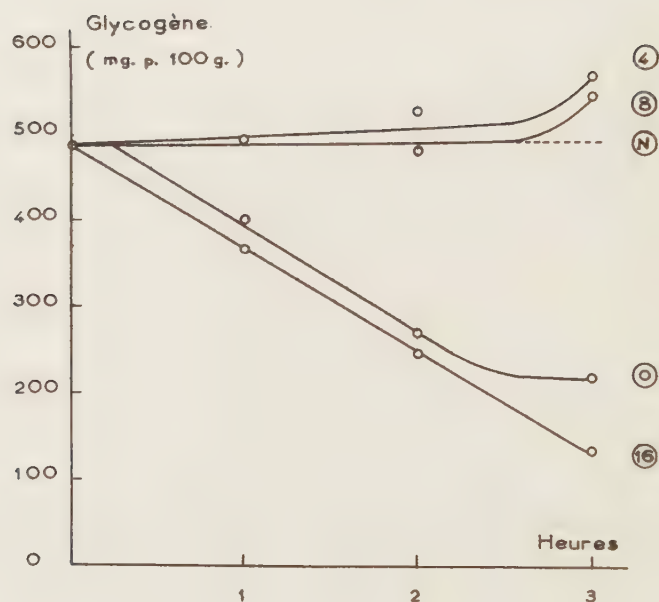


Figure 3

VARIATION DU TAUX DU GLYCOGENE CARDIAQUE EN FONCTION DE LA DUREE DE L'ASPHYXIE

Les courbes correspondent à divers mélanges asphyxiques contenant un taux fixe de 5 % d'oxygène et un taux de CO₂ indiqué en face de chacune des courbes.

La courbe marquée (0) correspond à une atmosphère ne contenant pas de CO₂.

Le trait pointillé marqué (N) représente le niveau normal du glycogène cardiaque

Dans une première série d'expériences, nous avons suivi, heure par heure, la variation de la réserve glycogénique du coeur chez des animaux placés dans une atmosphère contenant un taux fixe de 5% d'oxygène et un taux de CO₂ égal à 20%, 8% et 4%. Les résultats de ces dosages sont rassemblés dans les tableaux XIX à XXVII.

Nos déterminations ont porté sur un total de 91 animaux. Elles montrent que :

Alors qu'une hypoxie sévère (5% d'oxygène) abaisse -comme nous l'avons montré au chapitre 3- la réserve glycogénique du coeur de son taux initial à un niveau voisin de 200 mg par 100 g. -l'utilisation de la réserve étant d'environ 100 mg par heure et par 100 g. de coeur-

1°) en présence d'un taux de 4 ou de 8% de CO₂, dans cette même atmosphère hypoxique, la réserve glycogénique se maintient à sa valeur normale - ou même, s'élève un peu-, au cours d'une asphyxie de 3 heures ;

2°) en présence d'un taux de 20% de CO₂, il n'y a plus de protection de la réserve et les effets de l'asphyxie sont, alors, très comparables à ceux de l'hypoxie : la dégradation de la réserve se fait, à peu de choses près, à la même vitesse que dans une atmosphère contenant 5% d'oxygène, et, au bout de 3 heures, le taux moyen de la réserve de glycogène s'établit à 140 ± 69 mg par 100 grammes de coeur.

Ces résultats sont exprimés par les courbes de la figure 3.

b) Variation de la réserve glycogénique du coeur du rat asphyxique en fonction de la concentration du CO₂.

Les résultats de notre première série d'expériences nous ont permis d'établir une distinction dans le comportement de la réserve glycogénique du myocarde, suivant la concentration de l'anhydride carbonique dans l'atmosphère asphyxique. Nous avons comparé, dans une deuxième série d'expériences, les niveaux atteints par la réserve glycogénique du coeur, après 3 heures d'inhalation de mélanges asphyxiques contenant des taux divers d'anhydride carbonique. Les tableaux XXVIII à XXXI donnent les valeurs moyennes du taux du glycogène pour 4 séries de 10 animaux chacune, correspondant à des mélanges hypoxiques (5% d'oxygène) contenant respectivement 1%, 2%, 12% et 16% d'anhydride carbonique.

Ces valeurs viennent compléter celles qui ont été obtenues pour des concentrations de 4, 8 et 20% en anhydride carbonique et rapportées, au paragraphe précédent, dans les tableaux XXVII, XXV et XXI. La courbe de la figure 4 représente la variation du taux de la réserve glycogénique cardiaque, après 3 heures de respiration d'une atmosphère asphyxique, en fonction de la concentration en anhydride carbonique. Cette courbe montre que pour des taux compris entre 0 et 4%, le niveau de la réserve glycogénique, à la fin d'une épreuve de 3 heures, est d'autant plus élevé que la concentration en CO₂ est plus forte. Entre 3 et 12%, malgré l'état d'hypoxie sévère qui est réalisé simultanément, il n'y a pas d'utilisation de la réserve de glycogène par le myocarde ; enfin, entre 12 et 20% de CO₂, il y a, à nouveau, utilisation de la réserve, dans des conditions

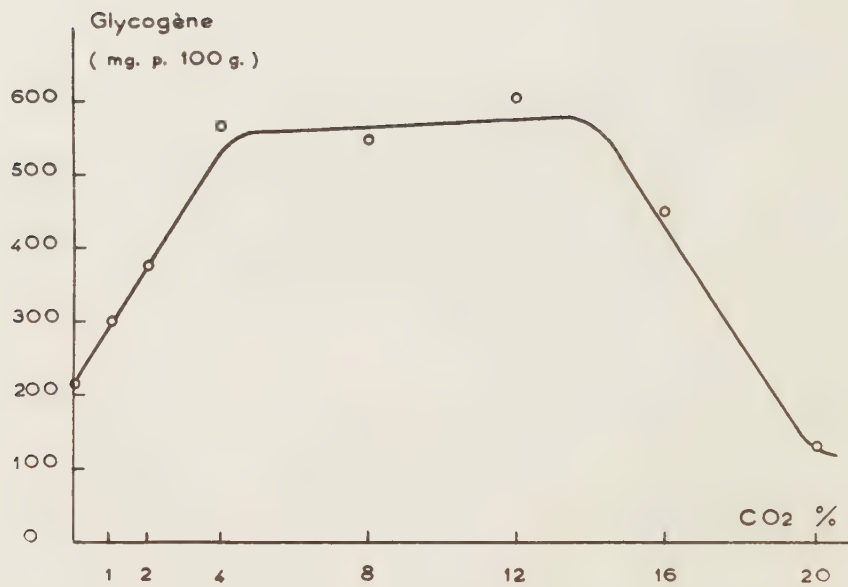


Figure 4

INFLUENCE DE LA TENSION D'ANHYDRIDE CARBONIQUE DU MÉLANGE GAZEUX ASPHYXIQUE
SUR LE TAUX DU GLYCOGÈNE CARDIAQUE APRES 3 HEURES D'ASPHYXIE

Tous les mélanges renferment un taux fixe de 5 % d'oxygène

qui -pour un taux de 20% d'anhydride carbonique- sont, à peu près, les mêmes qu'en milieu strictement hypoxique.

c) Teneur du myocarde asphyxique en lyo- et en desmo-glycogène .-

Nous avons établi, au chapitre II que la réserve glycogénique normale du cœur est constituée d'environ 55% de lyo-glycogène et de 45% de desmo-glycogène. Nous avons vu, d'autre part, que si la glycogénolyse qui se produit au cours de l'hypoxie porte, à la fois, sur les deux éléments de la réserve, elle affecte surtout la fraction libre.

Nous avons étudié, dans nos recherches sur l'asphyxie de longue durée, la répartition de la réserve au terme de l'épreuve. Il est, en effet, intéressant de savoir si, dans le cas d'une protection partielle exercée par le CO₂, cette protection s'exerce à l'égard des formes libre et liée, ou, au contraire, de l'une d'elles seulement et, dans le cas d'une protection totale -c'est à dire lorsque le niveau de la réserve globale reste constant -il n'y a pas cependant "conversion" de l'une des formes dans l'autre. Les valeurs numériques obtenues dans ces dosages sont groupées dans les tableaux XXXII à XXXIX.

L'influence de la tension d'anhydride carbonique du mélange gazeux asphyxique, sur les deux formes du glycogène se traduit par les modifications représentées par le graphique de la figure 5.

Les faibles concentrations de CO₂ (1% et 2%) " protègent " davantage le desmo-glycogène que le lyo-glycogène contre l'action mobilisatrice de l'hypoxie. Les concentrations un peu plus fortes (4% et 8%) ont un effet protecteur complet : les taux du glycogène total sont normaux ou supra-normaux et le rapport des fractions "libre" et "liée" est sensiblement comparable à celui qu'on observe chez le rat normal.

d) Interprétation des résultats .-

1/- Asphyxies aiguës : anoxies hypercarbiques.

Nous avons vu, comme le montre la figure 2, que la réserve glycogénique du cœur du rat soumis à une asphyxie aiguë est toujours plus élevée que celle du rat soumis à l'anoxie et que l'inhibition exercée par le CO₂ à forte concentration, sur la glycogénolyse, est proportionnelle à sa concentration dans l'atmosphère inspirée. Parmi les mécanismes qui peuvent être invoqués pour expliquer ce phénomène, trois nous paraissent devoir retenir plus spécialement l'attention : l'action exercée, sur les mécanismes d'utilisation de la réserve, par le CO₂ agissant comme inhibiteur à une ou plusieurs étapes des processus de glycogénolyse, la diminution de l'utilisation du potentiel énergétique chimique, par suite de la réduction du travail cardiaque, et enfin un ralentissement général du mécanisme catabolique en relation avec les caractéristiques physico-chimiques spéciales du milieu asphyxique .

L'anhydride carbonique exerce-t-il une action toxique vis à vis de l'un des agents de la glycogénolyse cardiaque ? Rien ne permet de le supposer, a priori. Comme nous l'avons montré dans l'étude des asphyxies ménagées, on peut,

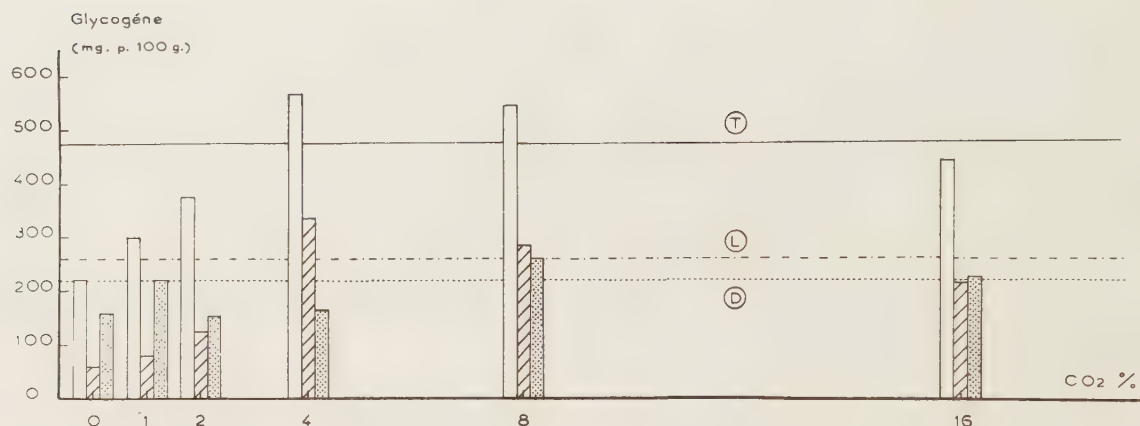


Figure 5

ACTION DE L'ANHYDRIDE CARBONIQUE A DIVERSES CONCENTRATIONS SUR LA REPARTITION DU GLYCOGENE CARDIAQUE ENTRE LES FORMES LIBRE ET LIEE

Le taux de l'oxygène est fixe et égal à 5 %

Les lignes (T), (L) et (D) représentent respectivement les niveaux des taux du glycogène total, du lyo-glycogène et du desmo-glycogène pour 100 grammes de tissu cardiaque frais, chez le Rat normal

Pour chacune des concentrations de CO₂ étudiées :

Rectangle blanc	: Glycogène total
Rectangle hachuré	: Lyo - Glycogène
Rectangle pointillé	: Desmo-Glycogène

suivant la concentration de l'anhydride carbonique, observer soit une inhibition complète, soit un déroulement normal des processus d'utilisation du glycogène par le coeur. D'autre part, on a montré (CORDIER -434) qu'il se produit, chez le chien soumis à une asphyxie progressive, une hyperglycémie importante. Nous avons repris ces déterminations chez le rat et nous les avons complétées par le dosage simultané des réserves glycogéniques du coeur et du foie, dans l'asphyxie aiguë provoquée par l'inhalation de CO₂ pur. Nous avons constaté, comme le montre le tableau XL, que, tandis que le taux du glycogène cardiaque varie peu, on observe, régulièrement, une élévation du taux de la glycémie, accompagnée d'une diminution de la réserve glycogénique du foie ; cette dernière est, cependant, peu importante en raison du faible délai dont dispose l'organisme, pour cette mobilisation (3 minutes environ).

Le CO₂ agit-il par inhibition générale de l'activité cardiaque ? Le fait est possible. BROWN et MILLER (447), étudiant l'action des fortes concentrations de CO₂, chez le chien, notent une diminution du travail cardiaque. Ceci s'accorde, d'une part, avec les conclusions de GOLWITZER-MELER, HAENSSSEL & KRUGER (109) qui observent, lorsque le pH sanguin s'abaisse, une diminution du travail du coeur en même temps qu'une "meilleure économie", d'autre part, avec les conclusions données par CHANG (204) à son étude de la contraction de l'oreillette isolée du lapin. Pour cet auteur, le métabolisme du coeur asphyxique serait caractérisé par le fait qu'après une phase d'utilisation du phosphagène -qui ne permet, évidemment, qu'un fonctionnement de très courte durée- le coeur se trouverait dépourvu d'aliment énergétique utilisable, par suite de l'impossibilité, où il se trouverait, d'effectuer, en présence de CO₂, la resynthèse du phosphagène, aux dépens de sa réserve glycogénique. Il en résulterait, à la fois, la disparition de l'activité mécanique du coeur et le maintien de sa réserve de glycogène à un taux élevé. Il convient, aussi, de rappeler l'interprétation donnée par CORDIER, MAGNE et MAYER (448) de l'action générale de l'anhydride carbonique. Pour ces auteurs, le CO₂ agirait comme un inhibiteur métabolique général et, avec les fortes concentrations que nous avons utilisées, nous nous trouverions en présence d'une véritable intoxication carbonique où les effets spécifiques du CO₂ masqueraient ceux de l'anoxie. Ces derniers auteurs indiquent, en outre, que cette diminution générale de l'activité métabolique est confirmée par le fait qu'il ne se constitue pas de passif d'oxygène, phénomène qui a été observé par BRODY (199) et par FENN (242) sur des coupes de myocarde placées, in vitro, dans les conditions de l'asphyxie.

A ces facteurs physiologiques, s'ajoutent vraisemblablement des facteurs d'ordre strictement physico-chimique. Le coeur, dans les expériences d'asphyxie brutale, se trouve placé dans des conditions d'anoxie complète dont l'effet devrait être, comme l'ont montré, les premiers, EVANS et ses collaborateurs (77), une lactacidogénèse importante aux dépens de la réserve glycogénique. Or, il se produit simultanément de l'hyperglycémie (Tableau XL) et de l'hyperlactacidémie (CORDIER -105). Il nous paraît probable que la concentration du milieu intérieur en acide lactique agit, non seulement par augmentation de l'acidité de ce milieu, mais encore par "action de masse" sur l'équilibre glycogène acide lactique, pour freiner le déroulement de la glycogénolyse.

2/- Asphyxies prolongées : hypoxies hypercarbiques.

Que se passe-t-il dans l'hypoxie hypercarbique ? Alors que, après

un séjour de 3 heures dans une atmosphère ne contenant que 5% d'oxygène, le niveau de la réserve glycogénique du coeur se trouve considérablement abaissé, on constate, lorsque l'hypercarbie se superpose à l'hypoxie, deux variations de sens inverses (Figure 4) : jusqu'à une concentration de 12% de CO₂, il y a protection plus ou moins complète de la réserve contre toute dégradation : au delà de 12%, les phénomènes de glycogénolyse se manifestent à nouveau et, pour une concentration de 20% de CO₂, tout se passe comme si l'animal se trouvait en milieu strictement hypoxique.

Les mécanismes qui ont été proposés pour l'interprétation de la "protection" de la réserve glycogénique dans l'asphyxie aigüe, sont encore valables pour expliquer la première phase. Pourquoi, au-dessus d'une concentration de 12% de CO₂, cet effet protecteur diminue-t-il au fur et à mesure de l'augmentation du taux d'anhydride carbonique ? Deux mécanismes peuvent, ici, conjuguer leurs effets. D'une part, l'effet BOHR fait qu'en présence d'une tension de 20% de CO₂, le taux de saturation de l'hémoglobine se trouve abaissé par rapport à ce qu'il est dans une hypoxie simple de même intensité ; d'autre part, l'observation des poumons des animaux qui ont inhalé, pendant des périodes prolongées, des mélanges gazeux riches en CO₂, nous a montré la présence fréquente d'un oedème d'importance variable qui peut entraîner un ralentissement mécanique du passage de l'oxygène au travers de la paroi alvéolaire (CORDIER & DESSAUX -449). Nous avons déterminé, par pesée, l'importance de cette modification. Les résultats de nos mesures sont représentés sur la figure 6 .

L'inhalation de mélanges asphyxiques -soit 5% d'oxygène et 16% de CO₂ pendant 3 heures, soit 5% d'oxygène et 20% de CO₂ pendant 2 heures- entraîne l'apparition d'un état de pré-oedème pulmonaire, se traduisant par une élévation du poids relatif moyen des poumons qui passe de 6.5 Kgs à 8.1 g./Kg, l'hypoxie stricte ne produisant qu'une modification de faible importance.

La juxtaposition de l'effet BOHR et de cet état de pneumonose aboutit à la réalisation d'une hypoxie réelle plus sévère que celle qui correspond à la teneur en oxygène de l'atmosphère asphyxique utilisée, et la disparition de l'effet protecteur de l'anhydride carbonique ne fait que traduire l'aggravation de l'état d'hypoxie.

V - VARIATIONS DE LA RESERVE GLYCOGENIQUE CARDIAQUE DANS L'INTOXICATION CARBONIQUE EN PRESENCE D'OXYGENE

Les expériences d'intoxication carbonique aigüe, qui ont été faites jusqu'ici, réalisent, en fait, une anoxie hypercarbique au cours de laquelle le myocarde est soumis à un manque brutal d'oxygène et à une augmentation considérable de la tension d'acide carbonique. Nous avons, donc, tenté de mettre en

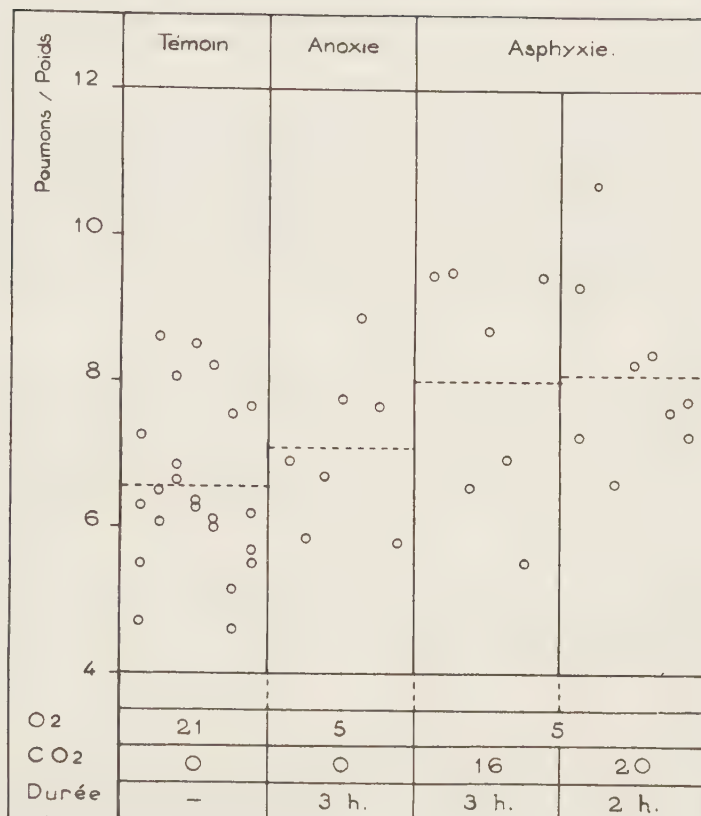


Figure 6

POIDS RELATIF DES POUMONS DU RAT A LA SUITE DE
L'INHALATION PROLONGEE DE DIVERS MELANGES GAZEUX

Le poids des poumons, en grammes,
est rapporté au Kg de poids corporel.

évidence l'action propre de l'anhydride carbonique en éliminant -autant qu'il était possible- le facteur anoxique.

Les deux premières séries expérimentales suivantes ont donc consisté à faire respirer aux animaux un mélange gazeux renfermant un taux normal de 20% d'oxygène et une proportion de CO₂ de 80%, dans la première, et de 50% dans la seconde. Toutes ces expériences entraînent la mort des animaux dans des délais relativement brefs.

Les expériences de la troisième série, au contraire, permettent des durées de survie beaucoup plus longues. Le mélange gazeux renferme 20% d'oxygène, 20% d'anhydride carbonique et 60% d'azote. Dans cette atmosphère, les rats survivent plus de trois heures. Nous avons suivi les variations du taux du glycogène en fonction de la durée de l'inhalation et déterminé la répartition de la réserve entre les formes libre et liée, après 3 heures d'expérience.

a) . Mélange gazeux contenant 80% de CO₂ et 20% d'oxygène.

Les rats placés dans une telle atmosphère présentent des durées de survie assez variable. Près de la moitié des animaux succombent avant la sixième minute d'inhalation : rares sont ceux qui résistent dix minutes. Nous avons effectué deux groupes de mesures.

Dans le premier groupe, les coeurs des rats sont prélevés aussitôt après le dernier mouvement respiratoire. Les résultats des dosages, portant sur 10 animaux, sont rapportés dans le tableau XLI.

Les résultats de ce tableau montrent que, au moment de la mort, la réserve glycogénique a encore une valeur importante : 288 ± 59 mg p. 100 grammes. La comparaison du niveau de cette réserve de glycogène avec celle que l'on observe après inhalation de CO₂ pur (359 ± 59 mg.-Tableau XVI) pose la question de savoir si l'abaissement de la réserve représente un phénomène progressif, dû à l'intoxication carbonique ou si, au contraire, cette diminution n'apparaît qu'aux environs de la mort (en comprenant, dans cette période, l'état agonique et les premières secondes post-mortem), au moment où l'oxygénation du myocarde est devenue très précaire.

Pour éclairer cette discussion, nous avons effectué une nouvelle série de mesures, conduites comme précédemment, mais les rats ont été, cette fois, sacrifiés systématiquement après 6 minutes de séjour dans l'atmosphère hypercarbique. Les valeurs obtenues sont groupées dans le tableau XLII.

La moyenne de 10 animaux, s'établit à 452 ± 49 mg. p. 100., c'est à dire à un taux, à peu près, normal. Ceci montre donc, d'une part, que tant que l'oxygénation du myocarde est suffisante, l'intoxication carbonique -même très sévère- ne produit pas de diminution notable du taux de la réserve glycogénique, d'autre part, que l'anhydride carbonique exerce une action modératrice sur les processus glycogénolytiques qui, dans les conditions d'hypoxie de la période agonique épuisent, habituellement, la réserve de glycogène du coeur de manière très rapide.

b) . Mélange gazeux contenant 50% de CO₂ et 20% d'oxygène.

Les rats placés dans une atmosphère contenant 50% d'anhydride carbonique et un taux normal d'oxygène, s'endorment rapidement et il s'établit un rythme respiratoire lent et profond qui devient superficiel lorsque la mort approche. Dans ce type d'expériences, il est donc assez facile de repérer les derniers mouvements respiratoires et de prélever le coeur à ce moment. La survie est variable et atteint fréquemment une vingtaine de minutes. Dans ces conditions une hypothermie a tendance à s'établir, en raison de la diminution importante des échanges respiratoires (CORDIER, MAGNE & MAYER -448). Nous avons dû veiller à maintenir constante, par chauffage, la température de la chambre d'inhalation pendant toute la durée de l'expérience. Les résultats des dosages du glycogène cardiaque, effectués au moment de la mort, sont rapportés dans le tableau XLIII.

L'examen de ces résultats permet de constater que, dans ce type d'intoxication carbonique, le niveau de la réserve glycogénique, déterminé sur 12 animaux, a une valeur moyenne de 312 ± 46 mg p. 100 g. Dans ce mode d'intoxication, on se trouve, encore, à un niveau très supérieur à celui qui caractérise l'anoxie.

L'ensemble de ces expériences permet donc de conclure qu'il n'y a pas, dans l'intoxication carbonique, d'altération de la réserve glycogénique du coeur, au moins pendant les premières minutes. Lorsque la réserve glycogénique s'abaisse, au moment de la mort, la diminution est toujours beaucoup plus discrète que dans le cas de l'anoxie.

c) . Variations de la réserve glycogénique cardiaque et de ses formes, au cours d'une hypercarbie prolongée.

Les observations précédentes montrent que l'utilisation de la réserve de glycogène du coeur, dans l'hypercarbie en présence d'une tension normale d'oxygène dans le mélange inspiré, paraît d'autant plus importante que le taux du CO₂, dans ce mélange, est plus élevé. Il nous a semblé important d'étudier le comportement de la réserve, au cours d'une épreuve d'hypercarbie assez modérée pour pouvoir être supportée par les animaux pendant plusieurs heures.

Nous avons utilisé un taux de 20% d'anhydride carbonique. Nos observations personnelles et celles de D. CORDIER et divers collaborateurs nous ont montré que cette concentration est la plus élevée qui soit compatible avec une survie de l'ordre de 3 heures. Ici, encore, la durée des expériences nous a obligé -comme il a été dit précédemment- à lutter contre la tendance des animaux à se refroidir. Les résultats expérimentaux correspondant aux déterminations faites au bout de 1 heure, 2 heures et 3 heures sont respectivement groupés dans les tableaux XLIV, XLV et XLVI.

Les résultats obtenus, sur trois lots de 10 animaux chacun, sont les suivants :

après 1 heure : 556 ± 97 mg p. 100 g.;

après 2 heures : 492 ± 61 mg p. 100 g. ;

après 3 heures : 534 ± 83 mg p. 100 g..

Les valeurs sont donc normales ou supra-normales.

Donc, l'anhydride carbonique, dans la mesure où il n'est pas accompagné d'anoxie ou d'hypoxie -expérimentales ou physiologique- ne provoque pas d'abaissement de la réserve glycogénique du myocarde. Les diminutions qui ont pu être observées dans les expériences précédentes doivent donc être imputées à un facteur anoxique. L'augmentation de la dispersion dans les séries dont nous venons de rapporter les résultats, ne permet pas de conclure à une augmentation significative de la valeur moyenne du taux de la réserve glycogénique.

Ces expériences montrent qu'une hypercarbie pure, compatible avec une survie de quelques heures, ne modifie pratiquement pas le niveau de la réserve glycogénique du cœur. En modifie-t-elle la forme ? Le problème qui se pose est de savoir si la proportion relative du lyo-glycogène et du desmo-glycogène, qui constituent la réserve totale, demeure inchangée, après 3 heures de respiration d'un mélange contenant 20% de CO₂ et 20% d'oxygène. Les résultats sont rassemblés dans le tableau XLVII.

Après une épreuve d'hypercarbie pure, d'une durée de 3 heures, la fraction lyo-glycogène représente $54.5 \pm 7.8\%$ du glycogène total, la fraction desmo-glycogène $45.5 \pm 7.8\%$; ces proportions sont celles de la réserve glycogénique cardiaque chez le rat normal. Une tension de 20% de CO₂, dans l'air inspiré, ne modifie pas la répartition du lyo- et du desmo-glycogène dans la réserve myocardique.

d) . Interprétation des résultats .

L'interprétation des effets de l'intoxication carbonique pure nous est possible grâce aux mécanismes qui nous ont déjà permis d'expliquer le comportement de la réserve glycogénique cardiaque dans l'asphyxie.

Comme le montre la partie pointillée de la figure 2, l'action de l'anhydride carbonique se manifeste seulement pour les fortes concentrations. Bien que la teneur en oxygène du mélange gazeux soit apparemment normale, les conditions expérimentales rendent très peu efficace cette tension d'oxygène. Par suite de l'effet BOHR, le taux de saturation de l'hémoglobine est considérablement diminué. Il n'est pas impossible, en outre, si la survie est de quelque durée, qu'une pneumonose vienne contribuer à réaliser les conditions d'un véritable manque d'oxygène, par ralentissement du transit alvéolaire. Pour une concentration de 80% de CO₂, le comportement de la réserve glycogénique est sensiblement le même qu'il y ait, ou non, dans l'atmosphère, un taux normal d'oxygène. La forte concentration d'anhydride carbonique "crée" l'anoxie et freine l'utilisation anoxique de la réserve glycogénique du cœur.

Pour des concentrations moins fortes, mais cependant élevées

(20%), malgré l'effet BOHR et malgré le pré-oedème qui peut s'installer, le taux de saturation de l'hémoglobine est encore suffisant pour assurer un ravitaillement normal des tissus -et en particulier du myocarde- en oxygène. Il s'y ajoute, en outre, pour justifier le maintien de la réserve glycogénique à son niveau normal, le ralentissement général de tous les processus métaboliques que nous avons précédemment signalé.

TROISIEME PARTIE : RECHERCHES PERSONNELLES.

LES VARIATIONS DE LA RESERVE GLYCOGENIQUE DU COEUR AU COURS DE DIVERS ETATS DE CHOC

I - ANOXIE ET ASPHYXIE DANS LES DIVERS ETATS DE CHOC

a - Anoxie par stase.

Les recherches que nous avons faites sur l'influence de l'anoxie, de l'asphyxie et de l'hypercarbie sur la réserve glycogénique du myocarde -et que nous avons rapportées dans les chapitres précédents- nous ont incité à étudier le devenir de cette réserve au cours de divers états de choc.

D. CORDIER (450, 451, 452) a montré l'importance du facteur anoxique dans le développement de ces états pathologiques. Quel que soit l'agent d'agression, il existe, dans l'état de choc établi, une atteinte des capillaires sanguins. Cette atteinte se traduit par de l'atonie, de la dilatation et de l'augmentation de perméabilité. Tous les viscères ont leurs capillaires et leurs veinules dilatés et congestionnés. Ces phénomènes sont particulièrement nets au niveau du poumon, du foie et des reins. Les autopsies révèlent toujours de l'oedème au niveau des poumons et des autres parenchymes. L'atonie et l'augmentation de perméabilité des capillaires entraînent des phénomènes de deux ordres :

- 1) une dilatation générale des capillaires aboutissant à une diminution de la résistance périphérique ;
- 2) une perte de liquide considérable dans le système lacunaire se traduisant par de l'hémoconcentration.

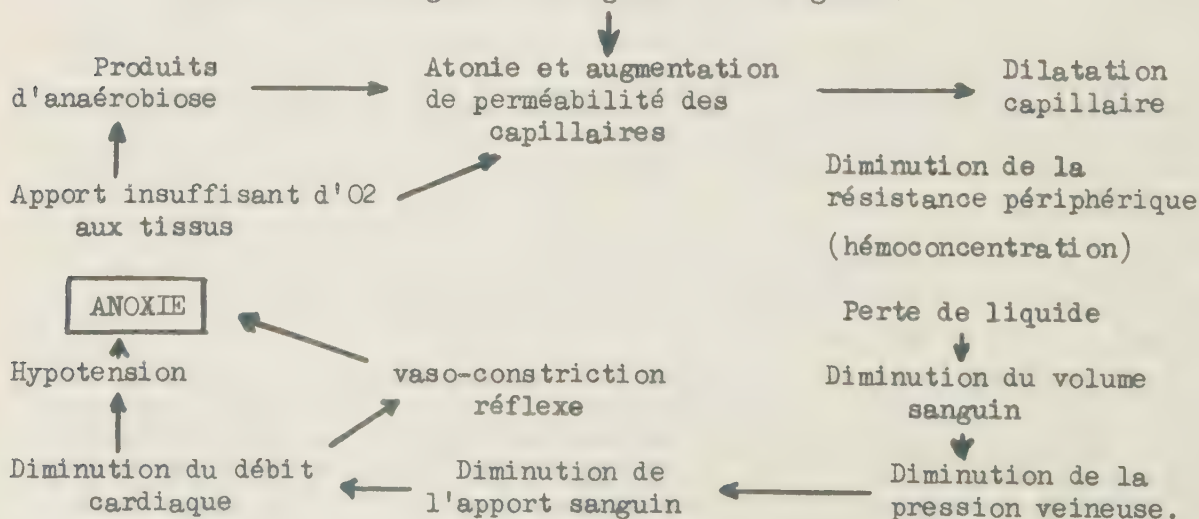
L'augmentation de la perméabilité des capillaires, d'abord au niveau des zones altérées, puis dans tous les tissus, a pour résultat de laisser passer le plasma sanguin dans les espaces peri-cellulaires et de diminuer ainsi le volume sanguin circulant. La dilatation générale des capillaires est, à elle seule, un facteur important dans la pathogénie de la diminution du volume sanguin. On sait, depuis les travaux de KROGH (453), que la dilatation capillaire s'accompagne d'un ralentissement circulatoire progressif aboutissant à la stase. Quand la stase est complète, la perméabilité des capillaires augmente, le plasma s'échappe et les globules rouges se collent les uns

aux autres. Une obstruction progressive des vaisseaux capillaires par les globules agglomérés s'établit, peu à peu, dans les aires ainsi atteintes et la pression sanguine est impuissante à les mobiliser.

La perte plasmatique au niveau du traumatisme et des divers tissus entraîne une diminution du volume sanguin et cause de l'hémoconcentration. Le volume sanguin total peut être réduit jusqu'à 85 p. 100 de sa valeur initiale. Au cours de l'évolution du choc, il s'installe peu à peu une disparité entre le volume du sang et la capacité du système vasculaire. Le volume sanguin est diminué par la perte de plasma et la déshydratation ; l'augmentation de capacité du système vasculaire est causée, avant tout, par la dilatation des capillaires. Les troubles circulatoires qui viennent d'être décrits s'accompagnent d'une diminution de la pression veineuse. Cette chute indique que la circulation de retour se fait de plus en plus mal et que la "vis à tergo" s'épuise, presque totalement, dans l'immense nappe des capillaires dilatés. La viscosité sanguine, considérablement augmentée du fait de l'hémoconcentration, contribue encore à ralentir la circulation périphérique. L'insuffisance de la circulation de retour et la diminution du volume sanguin ont pour résultat d'amener au cœur droit un volume de sang inférieur au volume normal. Le débit cardiaque s'en trouve diminué d'autant. Pour lutter contre la diminution du volume sanguin et du débit cardiaque, le système vaso-moteur réagit de manière à diminuer la capacité du système circulatoire. Les artères se contractent et, pendant plusieurs heures, le tonus vaso-moteur est augmenté. Il ne diminue que lorsque la pression artérielle est tombée au dessous de 50 mm de mercure, c'est à dire au stade terminal du choc. A cette période, la régulation vaso-motrice est insuffisante.

La diminution du débit cardiaque, l'hypotension et la vaso-contraction réflexe ont pour résultat de réduire le volume sanguin qui est amené aux tissus par unité de temps. Il s'installe ainsi, progressivement, un état d'anoxie (et peut être en certaines régions, d'asphyxie) de tous les tissus, par suite de la déficience de l'apport d'oxygène. Le résultat de cette anoxie par stase est d'entretenir, en permanence, un cercle vicieux fatal, dont le schéma est donné ci-dessous :

Facteurs hématogènes neurogènes ou vasogènes.



L'Anoxie par stase (CORDIER -450-451)

En effet, les cellules vivant en anaérobiose plus ou moins complète, ne peuvent assurer une oxydation totale des produits du métabolisme et ces substances acides s'accumulent dans l'organisme. D. CORDIER (450, 451) a pu constater que, au cours du choc traumatique chez le chien, le taux des acides éthérosolubles totaux augmente progressivement jusqu'à la mort. A ce moment, le taux des acides fixes peut dépasser 1 gramme par litre et l'acide lactique en constitue environ la moitié. L'augmentation du taux de l'acide lactique, de l'acide pyruvique et du rapport lactate/pyruvate a été signalé par ENGEL, WINTON & LONG (454), RUSSEL LONG & ENGEL (455), COLE, ALLISON, MURRAY, BOYDEN, ANDERSON & LEATHAM (456), BEATTY (457, 458) MC SHAN, POTTER, GOLDMAN, SHIPLEY et MEYER (459), MEYER, MC SHAN & GOLDMAN (460), et SELIGNAN, FRANK, ALEXANDER et FINE (461).

b - Anoxie anémique .-

D. CORDIER (450, 451) a mis ce phénomène en évidence en étudiant les modifications de la courbe de saturation de l'hémoglobine en oxygène au cours du choc traumatique chez le chien. Si l'on compare les courbes de saturation de l'hémoglobine en oxygène, établies avec le sang artériel de l'animal, avant et après le traumatisme, on constate que les globules rouges, après le traumatisme, ont une affinité pour l'oxygène nettement inférieure à celle des globules normaux. La courbe de saturation, au moment de la mort, est nettement déplacée vers la droite, par rapport à celle de l'animal normal. D. CORDIER, COUDIER & PERES (462) ont montré, ultérieurement, qu'il existe, au cours du choc traumatique, une transformation d'une partie de l'hémoglobine des hématies circulantes en méthémoglobine (10 à 15%), l'hémoglobine non transformée se trouve dans un état instable de pré-méthémoglobinisation. Toute acidification du sang de l'animal choqué augmente la proportion de méthémoglobine dans les globules. Cette méthémoglobinisation représente un facteur important d'anoxie anémique. Le choc histaminique entraîne, également, des troubles de la fonction respiratoire du sang. D. CORDIER et G. CORDIER (463) ont constaté que, si on intoxique le chien chloralosé par une injection lente et continue de chlorhydrate d'histamine, la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine se déplace vers la droite, montrant une diminution de l'affinité des hématies pour l'oxygène. D. CORDIER, COUDIER et PERES (464) ont fait l'étude spectrale du sang de l'animal intoxiqué par l'histamine et mis en évidence que ce type de choc s'accompagne de modifications importantes des spectres d'absorption de l'hémoglobine dans les hématies et en solution après hémolyse. Ces modifications caractérisées principalement par un déplacement marqué (20 Å) des bandes α & β dans une région de plus courtes longueurs d'ondes, traduisent vraisemblablement un changement profond de la structure du pigment respiratoire. Une étude comparable n'a pas été faite dans les brûlures. Néanmoins, BROWN (465) et COORAY (466) ont signalé des altérations morphologiques des hématies consécutives à ce type d'agression.

c - Anoxie anoxique .-

Les deux types précédents d'anoxie ne sont pas les seuls facteurs responsables de la déficience d'oxygène au niveau des tissus. Le poumon de l'animal choqué devient moins perméable à l'oxygène en raison du développement de lésions pulmonaires caractéristiques du choc (MOON -467). Simple pneumonose au début, l'altération du tissu pulmonaire peut aboutir au stade de l'œdème et l'oxygénation du sang devient de moins en moins parfaite (D. CORDIER 450, 451)

RUHL (468) et SCHOEN (469) ont montré que le choc histaminique s'accompagne de pneumonose. Le triphosphate d'adénosine produit également des lésions pulmonaires importantes (GREEN & STONER -470).

Il résulte de cette analyse qu'il existe au cours des chocs une anoxie complexe (anoxie par stase, anoxie anémique, anoxie anoxique) au niveau de tous les tissus de l'organisme.

d - Troubles du métabolisme des glucides au cours des chocs.

Les troubles du métabolisme des glucides provoqués par les chocs ont été étudiés par plusieurs groupes de chercheurs : le groupe de l'université Yale (RUSSEL, LONG, HARRISON, SAYERS, WINTERNITZ) s'est surtout orienté vers les troubles métaboliques du foie ; le groupe de l'Université de Wisconsin (LE PAGE, MAC SHAN, VAN POTTER, GOLDMAN, SHIPLEY, MEYER) s'est spécialisé dans l'étude de l'énergétique cellulaire ; le groupe de Vanderbilt University (GOVIER, GREIG, DE TURK, GRECA) a surtout étudié les modifications de certains systèmes enzymatiques ; enfin, l'école de Sheffield (GREEN, STONER, BIELCHOWSKI) ont étudié le choc ischémique et l'action pharmacologique des adénine-nucléotides.

Les auteurs américains ont étudié le métabolisme de l'animal anoxique, de l'animal saigné, de l'animal en état de choc provoqué par les traumatismes ou la levée de garrot, sans faire de distinction nette entre ces divers types d'agression. Il est donc difficile de tirer des conclusions bien nettes de leurs travaux.

Dans les divers types de choc, le taux du glycogène hépatique est diminué. HAIST et HAMILTON (471) et HAMILTON & HAIST (472) l'ont étudié dans le choc ischémique et LE PAGE (473, 474) dans le choc ischémique et le choc hémorragique. La respiration "in vitro" du tissu hépatique des animaux en état de choc hémorragique est abaissée (RUSSEL, LONG & WILHELMI -475, WILHELMI, RUSSEL, ENGEL & LONG -476).

Il peut sembler étonnant que peu de travaux aient été consacrés à l'étude des troubles du métabolisme cardiaque au cours des divers types de choc. LE PAGE (473) a étudié les variations des réserves énergétiques de divers organes au cours du choc traumatique et du choc ischémique. Le myocarde montre une baisse du glycogène, mais comme le dit WILHELMI (477) dans sa revue générale sur les aspects métaboliques du choc : " The relatively good order of the energy reserves of heart muscle found by Le Page indicate that metabolic events in these organs may not be seriously affected until an advanced state of shock has developed ". En fait, jusqu'au travail que nous avons entrepris, l'étude systématique des modifications de la réserve glycogénique cardiaque au cours des divers types de choc n'avait pas été abordée. C'est ce qu'a exprimé WILHELMI (477), en écrivant : "There is little supporting data on cardiac tissue metabolism in shock ".

II - LE CHOC TRAUMATIQUE

A - La réserve glycogénique cardiaque dans le choc traumatique .-

L'état de choc est obtenu par broyage trancutané des masses musculaires des deux membres postérieurs au moyen d'un instrument confondant à surface lisse, en évitant soigneusement les hémorragies et les lésions osseuses. Les animaux ainsi traités succombent en une quinzaine d'heures. Ils sont sacrifiés, par décapitation, aux environs de la douzième heure, alors qu'ils présentent des symptômes de choc avancé. Le cœur est immédiatement prélevé et traité selon notre technique. Les résultats des dosages du glycogène cardiaque sont rassemblés dans le tableau XLVIII.

La moyenne du taux du glycogène cardiaque pour 8 animaux choqués est de 321 ± 49 mg. p. 100 g. Cette valeur correspond sensiblement à celle que nous avons obtenue en soumettant un animal, pendant 2 heures, à une atmosphère hypoxique contenant 5% d'oxygène. (Deuxième partie. Chapitre III).

Pour confirmer le caractère anoxique de cette modification sur la réserve énergétique du myocarde, il était nécessaire de nous assurer que l'épuisement de la réserve de glycogène se faisait progressivement, au fur et à mesure du développement de l'état de choc. Dans ce but, nous avons repris ces expériences, en effectuant les prélèvements de cœurs, 6 heures seulement après l'agression. Les résultats obtenus font l'objet du tableau XLIX.

Pour un total de 32 animaux, la moyenne s'établit à 428 ± 59 mg p. 100 g. de cœur. Il apparaît donc que l'évolution du choc traumatique s'accompagne d'un état d'hypoxie qui entraîne une diminution progressive de la réserve glycogénique du cœur. Cependant, même chez des sujets gravement choqués -mais qui ne sont cependant pas encore agonisants- on n'observe pas d'abaissement de la réserve glycogénique du cœur jusqu'au niveau critique de 200 mg. qui a été constaté dans l'étude de l'hypoxie prolongée (5% d'oxygène).

B - Effets d'une épreuve d'hypoxie sur des sujets traumatisés.

N'ayant pu atteindre, par l'effet du seul choc traumatique, le palier de stabilisation de la glycogénolyse dans l'hypoxie sévère, nous avons cherché à déterminer ce que devient la réserve glycogénique cardiaque d'un animal traumatisé lorsqu'on lui fait respirer une atmosphère pauvre en oxygène. Il était cependant, difficile de soumettre des animaux, rendus fragiles par une épreuve traumatique sévère, à un régime respiratoire pénible. Nous avons donc utilisé des animaux ayant subi une manipulation gastro-duodénale, après laparotomie, opération qui provoque, comme on sait, un état de choc léger (HENDERSON & HAGGARD -478). Les animaux ainsi traités sont placés dans une atmosphère hypoxique contenant 5% d'oxygène, pendant 3 heures. Les taux individuels de leur réserve glycogénique, à la fin de l'expérience, sont indiqués dans le tableau L.

Pour 15 animaux, la moyenne est de 172 ± 22 mg. p. 100 g. Dans ces expériences, la dégradation s'est donc également arrêtée au voisinage du niveau de 200 mg. p. 100 g.

Dans une dernière série de mesures, nous avons réduit à 1 heure la durée du séjour dans l'atmosphère hypoxique. Les animaux, traumatisés après laparotomie, sont placés, aussitôt après l'opération, dans une atmosphère contenant 5% d'oxygène, pour une période de 1 heure : le développement de l'état de choc et le manque d'oxygène exercent donc simultanément leurs effets, pendant un délai assez court. Les valeurs obtenues dans les dosages font l'objet du tableau LI.

Nous n'avons fait que 6 expériences de ce type : le taux moyen du glycogène cardiaque y est de 178 mg. p. 100 g. L'ensemble de ces résultats montre donc qu'il s'installe -au fur et à mesure que se développe l'état de choc - une anoxie progressive qui a les mêmes effets que la respiration d'une atmosphère hypoxique : elle abaisse le niveau de la réserve glycogénique du coeur.

Le choc traumatique paraît aggraver les effets de l'hypoxie respiratoire. Un séjour de 1 heure dans une atmosphère contenant 5% d'oxygène amène la réserve glycogénique cardiaque du rat choqué au niveau où un séjour de 3 heures amène celle du rat normal. Il en va de même, encore, pour l'animal choqué subissant une épreuve d'hypoxie de 3 heures : dans tous les cas, le niveau atteint par la réserve (180 mg. p. 100 g.) est celui du palier de stabilisation que nous avons observé dans les expériences d'hypoxie de longue durée.

Il apparaît donc que le choc traumatique, au point de vue du métabolisme cardiaque, se présente soit comme un état d'hypoxie modérée, soit comme un état d'hypoxie sévère, mais dans lequel l'utilisation de la réserve glycogénique serait inhibée par des substances métaboliques anormales. Dans l'intention de mettre en lumière l'existence éventuelle de tels facteurs, nous avons poursuivi notre étude des chocs par celle d'une agression dont les modalités sont assez voisines de celles du choc traumatique : le choc ischémique.

III - LE CHOC ISCHEMIQUE .

L'étude des animaux soumis au choc ischémique nous a paru susceptible de fournir d'utiles renseignements sur l'évolution de la réserve glycogénique du myocarde au cours d'un état de choc dans lequel les éléments anormaux, d'origine tissulaire, paraissent jouer un rôle important. On a décrit sous des noms divers, et, en particulier, de "crush syndrome" des accidents de choc qui résultent, chez l'homme, de la compression prolongée d'un membre, suivie de libération soudaine. La description clinique de l'ensemble du syndrome a été

établie par BYWATERS (479). On y distingue 3 phases : la phase de compression ou d'ischémie, la phase de choc qui suit, à quelques heures, la suppression de l'obstacle circulatoire, et, enfin, une phase tardive caractérisée par des troubles du fonctionnement rénal.

Les études expérimentales sur la pathogénie de cet état de choc particulier ont eu pour premier objet de réaliser des lésions comparables à celles observées chez l'homme, dans le crush syndrome. Il résulte des travaux de ROSENTHAL (480) et de BULLOUGH et GREEN (481) qu'on peut obtenir des agressions d'intensité constante en ligaturant, au moyen de liens élastiques la racine des membres postérieurs. Il se développe, à la levée de ces garrots, un état de choc, dit "choc ischémique", dont l'intensité est -les autres facteurs restant constants- proportionnelle à la durée de la ligature. On a peu de renseignements sur les modifications du métabolisme et de l'activité cardiaque au cours du choc ischémique. BYWATERS (482) a signalé qu'il y avait, au cours du choc, une importante diminution du taux du potassium cardiaque et on sait, également, que le rythme du coeur, qui est normal pendant toute la durée du garrotage, s'élève brusquement après la levée des garrots (CHESS, CHESS & COLE-483).

Nous nous sommes intéressé, d'une part, à l'évolution de la réserve glycogénique du coeur au cours de l'épreuve de garrotage, d'autre part aux modifications éventuelles apportées par la levée des liens de compression et l'installation de l'état de choc.

Dans un premier groupe d'expériences, nous avons, donc, étudié le niveau de la réserve glycogénique du coeur chez des rats ayant subi une épreuve de garrotage des membres postérieurs d'une durée de 4 heures. Les garrots sont constitués par des bandelettes de caoutchouc. Ils sont placés sous anesthésie légère au Nesdonal (30 mg/Kg, en injection intra-péritonéale). ALLEN (484) a montré que dans ces conditions, il n'y a pas de modifications de la gravité de l'état de choc due à l'emploi du barbiturique. Les animaux sont placés dans une enceinte maintenue à la température de 30 degrés et sacrifiés au bout de 4 heures, sans qu'on ait enlevé les garrots. Les résultats des dosages du glycogène cardiaque sont rassemblés dans le tableau LII.

Le taux moyen de la réserve de glycogène cardiaque d'une série de 11 animaux est de 620 ± 73 mg. p. 100 g. ; il est donc nettement supérieur à la valeur normale.

Si, à ce moment, on lève le garrot, on assiste à l'installation de l'état de choc ischémique. La mort survient dans un délai variable. Dans nos expériences, les animaux ont toujours présenté les signes d'une mort prochaine moins de 3 heures après la levée des garrots. Les résultats des dosages du glycogène, portant sur 18 animaux, figurent au tableau LIII.

La valeur moyenne du taux de la réserve glycogénique, chez des rats choqués par ischémie prolongée des membres postérieurs, à la phase ultime du choc est de 455 ± 71 mg. p. 100 g. Ainsi, après une augmentation du taux de la réserve au cours de la phase d'ischémie, on observe, à la phase aigüe de l'état de choc, un retour aux valeurs normales. Ces résultats montrent donc, d'abord, que le choc ischémique n'apporte pas, dans le métabolisme glucidique du myocarde,

de perturbation grave et définitive empêchant l'utilisation de la réserve de glycogène. Ils établissent aussi qu'en dépit des données établies par BOLLMAN & FLOCH (485), MAC FARLANE & SPOONER (486) et GREEN & STONER (487), sur l'hydrolyse irréversible de l'ATP et de la Phosphocréatine, dans ce type d'agression, le comportement de la réserve de glycogène du coeur, dans le choc ischémique, ne peut être identifié à un comportement anoxique.

Comme nous venons de le voir, de nombreux auteurs ont accordé une signification importante, dans la pathogénie du choc par ischémie, aux anomalies du taux de l'ATP dans le muscle ischémié. BIELCHOWSKI & GREEN (488) ont montré que, parmi les substances qui envahissent l'organisme lors de la levée du garrot, se trouvent des produits d'origine musculaire dont GREEN (489) a établi la parenté avec l'ATP. BOLLMAN & FLOCK (485) ont constaté, comme nous l'avons indiqué, la disparition de l'ATP musculaire, à la fin d'une épreuve d'ischémie de 4 heures, et ont conclu de cette observation que l'ATP ne peut donc intervenir, comme élément du choc dans le "crush syndrome". GREEN (489) tout au contraire, admet qu'à partir des produits d'hydrolyse de l'ATP des muscles ischémiés, le sang resynthétise cet ATP qui contribue, alors, au développement de l'état de choc. En effet, l'enrichissement du sang en substances adényliques, au cours de tels états, a été signalé par de nombreux auteurs (BENNETT & DRURY-80, ZIPF -490, STONER & GREEN - 491). Il nous a donc paru intéressant de comparer les effets que nous avons obtenus dans le choc ischémique avec ceux que produit une injection d'ATP.

IV - LE CHOC PROVOQUE PAR L'ADENOSINE - TRIPHOSPHATE -

L'état de choc que nous étudions est provoqué par administration au rat, en injection sous-cutanée, de 1.3 mg de sel sodique d'ATP par gramme d'animal. Cette dose correspond à celle qui est indiquée comme posologie de cette substance par GREEN & STONER (480) et permet d'obtenir un état de choc caractérisé, se terminant par la mort de l'animal en 8 heures environ. Les animaux sont sacrifiés à la fin de la 7ème heure qui suit l'administration du produit. Le coeur est prélevé avec les précautions d'usage et le glycogène dosé comme précédemment. Les résultats de ces déterminations sont groupés dans le tableau LIV.

Pour une série de 13 animaux, nous obtenons une valeur moyenne de la réserve glycogénique du coeur égale à 567 ± 48 mg p. 100 g. de coeur. Comme dans le choc ischémique, nous constatons, donc une élévation du taux moyen de la réserve glycogénique cardiaque, sous l'effet de l'ATP circulant. Ceci nous paraît être, à la fois, en accord avec l'interprétation de GREEN, sur la possibilité d'une augmentation du taux de l'ATP dans le milieu intérieur au cours du choc ischémique et avec les nombreuses observations qui montrent l'utilisation, par le coeur, des métabolites de la contraction musculaire.

Les travaux de STONER, GREEN & THRELFALL (492), et de STONER, THRELFALL & GREEN (493) ont montré qu'il y a, dans le choc par l'ATP, diminution de la réserve glycogénique hépatique, comme HAIST & HAMILTON (471) l'ont signalé dans le choc ischémique. Nous avons déjà indiqué un certain nombre de cas où la diminution des réserves hépatique et musculaire de glycogène s'accompagne d'une élévation de celle du coeur. Il semble bien qu'il en soit ainsi tant au cours de la phase d'ischémie du choc par compression que dans le choc par l'adénosine-tri-phosphate. Le retour à une valeur normale, lors de la levée du garrot et au cours de la phase aiguë du choc ischémique, s'explique peut être par l'augmentation du travail qui résulte de l'accélération cardiaque.

V - LE CHOC PAR BRULURE -

La période terminale du choc traumatique nous a paru caractérisée, en ce qui concerne le métabolisme cardiaque par l'intervention d'un facteur anoxique qui entraîne une diminution de la réserve de glycogène, les facteurs toxémiques qui peuvent intervenir simultanément, ne paraissant pas exercer d'action semblable.

Le nouveau grand type de choc que nous avons étudié, à ce même point de vue, le choc par brûlure, est caractérisé par le rôle primordial qu'y jouent les facteurs toxémiques.

A - Méthodes et résultats -

L'état de choc est obtenu par brûlure, effectuée sous anesthésie à l'éther, du tiers postérieur du corps, par immersion dans de l'eau à 80 degrés pendant 25 secondes. Les rats, ainsi traités, succombent, en général, quinze heures, environ, après l'agression (CORDIER & PERES -494). Les animaux sont sacrifiés, par décapitation, 13 heures après la brûlure, alors que l'état de choc est complètement installé. Le dosage du glycogène est fait comme précédemment. Pour quelques unes de nos expériences, nous avons, également, déterminé la proportion des formes libre et liée dans la réserve totale du glycogène du coeur du rat, à la période terminale du choc. Les résultats de ces déterminations sont rassemblés dans les tableaux LV et LVI.

Pour une série de 15 animaux brûlés, le taux moyen du glycogène cardiaque est de 592 ± 64 mg p. 100 g. Ainsi donc, non seulement, il n'y a pas de disparition de la réserve glycogénique du coeur au cours de l'état de choc provoqué par les brûlures, mais encore, il y a une élévation d'environ 20% du niveau de cette réserve. Il y a donc, à ce point de vue, une différence fondamentale avec le choc traumatique : le potentiel énergétique du coeur ne diminue pas, il augmente.

En ce qui concerne la proportion du glycogène libre de cette réserve anormalement élevée, nous constatons qu'elle est plus forte que chez le rat normal : elle représente 59% de la réserve totale, au lieu de 55% chez les témoins. Ceci s'accorde donc avec l'hypothèse de WAJZER, selon laquelle les mécanismes de constitution ou de dégradation de la réserve glycogénique comporteraient deux phases distinctes dont la première consisterait en l'élaboration de glycogène libre qui ne participerait qu'ultérieurement à la formation de desmoglycogène.

B - Interprétation des résultats .-

Il nous a paru intéressant d'examiner si les modifications que nous observons chez les animaux brûlés ne caractérisent que la période terminale du choc ou si, au contraire, elles se manifestent déjà à un stade relativement précoce de celui-ci : nous avons fait, dans ce but, quelques déterminations du niveau de la réserve, 7 heures après l'agression.

Les valeurs du tableau LVII montrent qu'on observe, alors, un taux moyen de glycogène de 572 mg p. 100., déjà nettement supérieur à la valeur normale.

Parmi les données qu'on peut considérer comme acquises, sur nos connaissances concernant l'état de choc par brûlure, figure le fait qu'il se forme, au niveau des tissus brûlés, des substances toxiques pour l'organisme (SIMONART - 495, 496, MAC CARTHY & PARKINS - 497, DEBIE, LAFONTAINE & WILLOT 498, EMME - 499) dont on ne connaît actuellement ni la nature, ni les propriétés pharmacologiques exactes. On a cependant pu identifier, parmi les substances qui se forment chez les brûlés, un produit responsable de l'augmentation de la perméabilité capillaire que MENKIN (500) a dénommé "leucotaxine". BIER & ROCHA & SILVA (501, 502, 503) ont identifié cette substance à l'histamine tandis que CULLUMBI-NE & RYDON (504), CULLUMBI-NE, MAC DONALD & SIMPSON (505) et CULLUMBI-NE (506) n'admettent pas ce point de vue. D'autres auteurs, cependant (BARSOUM & SMIRK - 507, BARSOUM & GADDUM - 508, KISIMA - 509, ROSE & BROWNE - 510, KELLAWAY & RAWLINSON - 511, 512, 513, DEKANSKI - 514, BERRMANN, SCHELLING & HARTMAN - 515) ont signalé la présence constante, chez les sujets brûlés d'une histaminémie élevée. Il est donc, possible que l'histamine constitue un des éléments d'un facteur toxémique complexe et nous avons essayé de comparer aux valeurs du glycogène cardiaque caractéristiques du choc par brûlure, celles qu'on observe chez les animaux intoxiqués par l'histamine. Nous avons voulu préciser, auparavant, un caractère de la réserve myocardique du rat brûlé .

Il résulte des données précédentes que, chez l'animal brûlé, on n'observe pas, à la période pré-agonique, la diminution du taux de la réserve glycogénique du coeur qui caractérise les états d'anoxie et d'hypoxie. Au contraire, celui-ci se trouve à 10 à 15% au-dessus de sa valeur normale. Nous avons montré, également, que la répartition de cette réserve entre les formes libre et liée était un peu modifiée, le glycogène supplémentaire paraissant être constitué surtout par du lyo-glycogène.

Nous avons cherché à préciser si le taux supra-normal de la réserve glycogénique cardiaque chez le rat brûlé ne traduirait pas la fixation de la réserve sous une forme peu utilisable ou un trouble des mécanismes métaboliques entraînant

une incapacité plus ou moins complète du sujet choqué à utiliser sa réserve. Nous avons donc soumis ces animaux à l'action d'un agent dont nous avons antérieurement montré qu'il exerce une action mobilisatrice rapide sur la réserve glycogénique : l'anoxie aigüe .

Nous réalisons donc, chez les rats, des brûlures cutanées étendues dans les mêmes conditions que précédemment. Lorsque l'état de choc est installé, c'est à dire dans un délai de 13 heures, les animaux sont sacrifiés par inhalation d'Azote et le taux de la réserve glycogénique du cœur est déterminé, ainsi que les proportions du lyo- et du desmo-glycogène. Les résultats concernant ces animaux sont rassemblés dans les tableaux LVIII et LIX.

Les rats brûlés, tués par inhalation d'Azote, 13 heures après l'agression, présentent, au moment de la mort, un taux de glycogène cardiaque égal à 201 ± 33 mg p. 100 g. Cette réserve, très supérieure à celle qui s'observe dans l'anoxie aigüe du rat normal est constituée par une très forte proportion de desmo-glycogène, le lyo-glycogène représentant moins de 20% de la réserve totale.

Nous avons montré, aussi que sans attendre la phase pré-agonique, on peut constater, déjà 6 à 7 heures après la brûlure, un niveau élevé de la réserve glycogénique. Nous avons répété l'expérience précédente en soumettant des rats, brûlés 7 heures auparavant, à l'inhalation d'Azote. Les résultats de ces recherches figurent dans les tableaux LX et LXI.

Dans ces conditions, il n'y a donc pas de dégradation totale de la réserve. Le taux moyen du glycogène non utilisé est sensiblement le même que dans l'expérience précédente (190 mg. p. 100 g.). Il en est de même de la répartition entre les formes libres (17%) et liée (83%).

VI - LE CHOC HISTAMINIQUE .-

Le but de cette partie de notre travail se limite à comparer les effets d'une intoxication par l'histamine et ceux des brûlures cutanées sur la réserve glycogénique du myocarde. La plupart des auteurs désignent sous le nom de choc histaminique l'agression consistant à provoquer la mort de l'animal, dans un délai relativement court, par une injection unique -ou quelquefois deux injections rapprochées- d'histamine. Nous avons cherché, au contraire, à nous rapprocher des divers types d'agression que nous avons étudiés antérieurement. Nous injectons, donc, de petites doses d'histamine à intervalles réguliers, de manière à provoquer la mort de l'animal par une intoxication progressive et non par un déséquilibre cardio-vasculaire brutal, tel qu'il est réalisé dans le choc histaminique expérimental classique .

Nous avons fait trois groupes de déterminations :

- 1) . Valeur de la réserve glycogénique du cœur au terme de l'intoxication aigüe provoquée par des injections répétées d'histamine.
- 2) . Formes de cette réserve ;
- 3) . Comportement de la réserve, en présence du facteur de mobilisation anoxique.

L'état de choc est provoqué par des injections sous-cutanées d'histamine à la dose de 40 mg par 100 g. de poids vif, répétées toutes les 20 minutes pendant 3 heures. Les animaux sont sacrifiés par décapitation, à la fin de la 3ème heure, c'est à dire alors qu'ils sont à la phase pré-agonique .

A - Taux et formes de la réserve glycogénique cardiaque dans le choc histaminique.

Les résultats de nos dosages portant sur 17 animaux, sont rassemblés dans les tableaux LXII et LXIII.

Le taux moyen de la réserve totale de glycogène du cœur est de 530 ± 52 mg. p. 100 g. Le lyo-glycogène y représente 58%, le desmo-glycogène 42%. Ainsi, dans l'état de choc provoqué par l'intoxication histaminique, on ne constate pas de modification significative de la réserve glycogénique du cœur. On observe, seulement, une légère variation dans la répartition de cette réserve entre les formes liée et libre, au bénéfice de cette dernière .

B - Action mobilisatrice de l'anoxie.

Nous avons examiné, comme chez le sujet brûlé, quelles étaient les possibilités de mobilisation de cette réserve sous l'influence de l'anoxie aigüe, provoquée par l'inhalation d'azote pur, et quelles sont les proportions de lyo- et de desmo-glycogène dans la partie non mobilisée de la réserve. Les résultats de ces expériences figurent dans les tableaux LXIV et LXV.

Sur un lot de 10 animaux, on constate que -plus encore que chez le rat brûlé- la mobilisation du glycogène cardiaque, sous l'influence de l'anoxie, est considérablement ralentie. Au moment de la mort, la réserve de glycogène qui, pour des sujets normaux, est réduite à environ 50 mg. p. 100 g. est, ici, de 282 ± 45 mg p. 100 g. Cette réserve est constituée -comme chez les animaux brûlés, soumis à l'inhalation d'azote- par environ 85% de desmo-glycogène et 15% de lyo-glycogène.

Il résulte donc, de l'ensemble de ces expériences, que, dans l'un et l'autre cas, le myocarde a perdu une partie importante de sa capacité à utiliser sa réserve de glycogène sous l'influence mobilisatrice d'une inhalation d'azote. Il est aussi à remarquer que, dans les deux cas (mais surtout, dans celui de l'intoxication histaminique) l'utilisation partielle de la réserve affecte essentiellement la fraction libre du glycogène.

VII - EFFET DE L'ADMINISTRATION DE DESOXYCORTICOSTERONE SUR LA RESERVE GLYCOGENIQUE CARDIAQUE DU RAT BRULE .-

Les cliniciens et les expérimentateurs ont reconnu, depuis longtemps, l'atteinte du cortex surrénal au cours des divers types de choc. Il n'entre pas dans le cadre de ce travail de faire une étude complète de l'insuffisance cortico-surrénalienne à la suite des agressions que nous avons pratiquées chez le rat. Il importe, cependant, de rappeler certains travaux particulièrement importants. L'épuisement du cortex surrénal a été constaté, dans le choc traumatique, par de nombreux auteurs (SWINGLE, PFIFFNER, VARS, BOTT & PARKINS -516, DONAHUE & PARKINS -517, SELYE, DOSNE, BASSET & WHITTAKER -518, LAMBRET, DRIESSENS & CORNILLON -519, BESSER -520, REISS, MC LEOD & GOLLA -521, UNGAR -522, BERRI -523). A la suite des brûlures, on note, dans les examens anatomo-pathologiques, une atteinte du cortex surrénal (KISIMA -509, URECHIA MANTA & BUMBACESCU -524, DELARUE & MONSAINGEON -525, DELARUE, MONSAINGEON & LAUMONIER -526, ROMANI -527). Enfin, PASSA & STOKLOSSA (528) ont récemment insisté sur les modifications du cortex surrénalien du rat après administration d'histamine.

Les extraits de cortex surrénal, la cortisone et la désoxycorticostérone ont été employés, avec plus ou moins de succès, en thérapeutique expérimentale, dans le choc traumatique (SELYE & DOSNE - 529, 530, SHLESER & ASTER-531, FINE, FISCHMAN & FRANK -532, KOSTER & KASMAN -533, INGLE -534, SWINGLE, OVERTON, REMINGTON, KLEINBERG & EVERSOLE -535, HALPERN, BENACERRAF & BRIOT -536, 537), dans les brûlures (WILSON, ROWLEY & GRAY -538, EINHAUSER -539, RHOADS, WOLFF & LEE -540, RHOADS, WOLFF, SALTONSTALL & LEE - 541, COPE, GRAHAM, MIXTER & BALL -542, PAPA -543, MONSAINGEON -544, JASMIN & SELYE -545, NEAL, WOODWARD, KARK, ZUBIRAN & MONTALBETTI -546, WIGHT, WEISMAN, ROVIT & COPE -547), dans le choc histaminique (MARMORSTON - GOTTESMAN & PERLA -548, ROSE, 549, PERLA, SANDBERG & GREENBERG -550, GROSS -551, LANDAU, NELSON & GAY -552, SAUNDERS -553, HALPERN, BENACERRAF & BRIOT -537, INGLE & NEZAMIS -554), et dans le choc ischémique (SHLESER & ASHER -531, NOBLE & TOBY -555).

Les résultats favorables obtenus par D. CORDIER et PERES (556, 557) avec le Percortène (β -d-glycoside de désoxycorticostérone) pour relever le niveau de l'absorption intestinale du glucose, fortement abaissé chez le rat à la suite du choc traumatique et des brûlures, nous ont incité à étudier l'effet de cette substance sur la réserve glycogénique du myocarde au cours du choc par brûlure ou par intoxication histaminique. D. CORDIER et ses élèves (558, 559, 560, 561) ont montré, d'autre part, que l'on constate, après les brûlures, le choc traumatique et le choc ischémique des troubles importants de la phosphorylation hépatique du glycogène. Or, nous avons dit, dans la première partie de ce travail, qu'on sait que l'insuffisance cortico-surrénalienne entraîne des troubles de la phosphorylation musculaire du glycogène (SCHUMANN 147, VERZAR & MONTIGEL -320, MONTIGEL & VERZAR -284) qui peuvent disparaître par administration de D.O.C. (VERZAR & MONTIGEL -321, STAHELIN & VOGTLI -285). Nous avons donc examiné si la D.O.C. -à une dose que nous avions montré être sans action sur le taux du glycogène cardiaque du rat normal (CORDIER, DESSAUX & PERES -324)- était capable de modifier la réaction de la réserve glycogénique du cœur au choc par brûlure .

A .- Taux de la réserve glycogénique cardiaque du rat brûlé et traité par la D.O.C. -

Les rats sont brûlés comme dans nos expériences précédentes et reçoivent, par voie sous-cutanée, aussitôt après la brûlure, 2.5 mg de β -d-glucoside de désoxycorticostérone hydrosoluble (Percortène CIBA). Les animaux sont sacrifiés, par décapitation, au bout de 7 heures et le glycogène cardiaque est dosé suivant la méthode habituelle. Les résultats de nos dosages sont groupés dans le tableau LXVI.

Le taux moyen de la réserve glycogénique cardiaque s'établit, pour une série de 10 animaux, à 437 ± 47 mg p. 100 g. Le traitement précoce par la D.O.C. ramène le taux du glycogène cardiaque à sa valeur normale (entre 450 et 500 mg p. 100 g.) ou empêche que se produise l'élévation que l'on constate régulièrement chez les sujets brûlés non traités.

B .- Restauration par la D.O.C. du pouvoir d'utilisation de la réserve glycogénique cardiaque.

Nous avons donc établi que l'administration de D.O.C., à la dose de 2.5 mg. pour un rat de 150 grammes, aussitôt après la brûlure, conserve au taux du glycogène cardiaque sa valeur normale. Nous nous sommes, alors, demandé si ce fait était le signe d'un métabolisme cardiaque normal et, en particulier, si ce traitement assurait le maintien des mécanismes glycogénolytiques que nous avons vu, plus ou moins, disparaître au cours de deux des états de choc que nous avons étudiés, le choc par brûlure et le choc histaminique.

Nous avons donc repris les déterminations précédentes, après avoir traité les animaux par la D.O.C. Nous utilisons toujours le β -d-glucoside de désoxycorticostérone (Percortène CIBA), à la dose de 2.5 mg. Les animaux sont sacrifiés par inhalation d'azote, dans les mêmes délais que précédemment et on procède, immédiatement, aux déterminations habituelles.

Notre étude de l'intervention de la D.O.C. dans la restitution éventuelle, à la réserve glycogénique, de la possibilité d'être rapidement et complètement utilisée, au cours d'une crise anoxique aiguë, a été orientée de manière à répondre à une double question :

Les cortico-stéroïdes du type D.O.C. représentent-ils un facteur indispensable à la mobilisation de la totalité de la réserve glycogénique cardiaque-et, en particulier, de la fraction desmo-glycogène-, facteur qui ferait défaut chez

Nous remercions les Etablissements CIBA de nous avoir aimablement fourni le Percortène utilisé dans ces expériences .

les animaux choqués par injection d'histamine ou par brûlure ? S'il en était ainsi, l'administration de D.O.C., immédiatement avant l'épreuve anoxique, pourrait fournir à l'organisme le moyen d'utiliser cette réserve.

Les cortico-stéroïdes du type D.O.C. exercent-ils une action favorable sur les rats brûlés ou intoxiqués par l'histamine en rétablissant dans ces organismes, la faculté de mettre en oeuvre l'ensemble des moyens nécessaires à la dégradation de la réserve glycogénique du coeur ? S'il en était ainsi, l'administration de D.O.C., immédiatement après l'agression histaminique ou thermique, pourrait permettre au coeur après un certain délai (et alors que l'état de choc est installé), d'utiliser, en cas de besoin, la totalité de sa réserve de glycogène.

Pour répondre à ces questions, nous avons fait, pour chacun des types de choc étudiés, deux séries d'expériences : dans une première série, la désocortycostérone est administrée 15 minutes avant de placer l'animal choqué dans la cellule à inhalation d'azote ; dans une seconde série, elle est administrée aussitôt après la brûlure ou la première injection d'histamine.

Nos résultats sont rassemblés dans les tableaux LXVII à LXXIV.

a) Choc histaminique .

1/- Administration de D.O.C. après la première injection d'histamine.

2/- Administration de D.O.C. avant l'inhalation d'azote

Nos résultats, portant sur 20 animaux, montrent que, dans l'intoxication histaminique,

- si l'administration de D.O.C. a suivi immédiatement la première injection d'histamine, l'anoxie amène le niveau de la réserve glycogénique à 245 ± 75 mg p. 100 g., dans laquelle le glycogène libre représente une fraction d'environ 22% ;

- si l'administration de D.O.C. a été faite peu avant l'inhalation d'azote (c'est à dire 3 heures après le début de l'expérience), l'anoxie amène le niveau de la réserve glycogénique du coeur à 248 ± 43 mg p. 100 g., et le glycogène libre représente, également, les 22/100 de la réserve totale.

L'effet d'une injection de D.O.C. sur l'utilisation de la réserve glycogénique par le coeur soumis à une anoxie aigüe est le même que l'administration en soit faite au début ou à la fin de l'agression : dans l'un et l'autre cas, la dégradation de la réserve est légèrement plus importante que chez l'animal non traité et cette augmentation de la glyco-génolyse a pour effet de ramener la valeur absolue du desmo-glycogène aux environs de son niveau normal. Ces variations sont représentées dans la deuxième partie de la figure 7.

b) Choc par brûlure .

1/- Administration de D.O.C. aussitôt après la brûlure .

2/- Administration de D.O.C. avant l'inhalation d'azote.

L'ensemble de ces mesures, portant sur 22 animaux, montre que, chez le

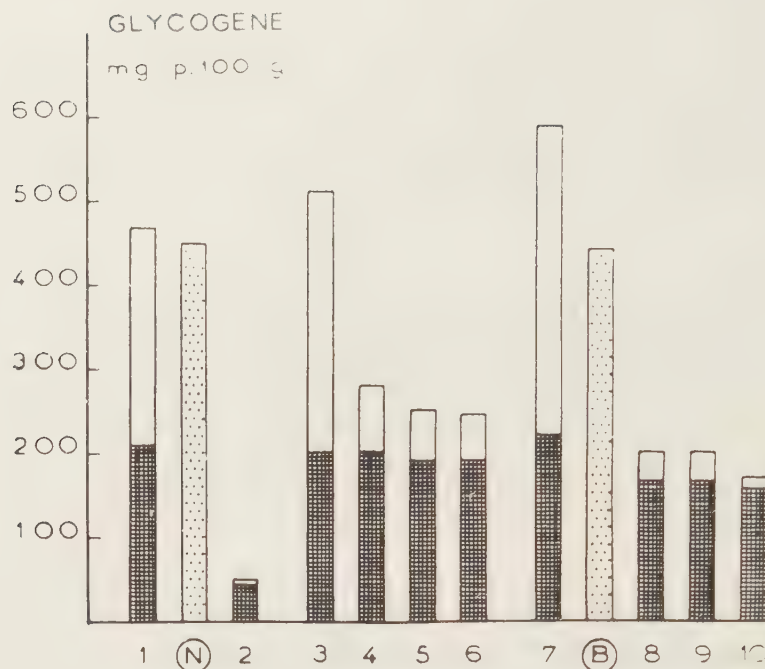


Figure 7

TAUX ET FORMES DE LA RESERVE GLYCOGENIQUE CARDIAQUE CHEZ DES RATS NORMAUX,
INTOXIQUES PAR L'HISTAMINE OU BRULES ET SOUMIS A UNE ANOXIE AIGUE.
EFFET D'UN TRAITEMENT PAR LA DESOXYCORTICOSTERONE

La hauteur de chaque rectangle représente le niveau de la réserve totale,
la partie blanche le lyo-glycogène, la partie quadrillée le desmo-glycogène

Rats normaux : Décapités (1) et tués par inhalation d'Azote (2).

Choc histaminique après 3 heures -

Sans traitement par la D.O.C. :

Décapités (3) et tués par inhalation d'Azote (4).

Tués par anoxie, après traitement par la D.O.C. :

Traitement tardif (5) et traitement précoce (6).

Choc par brûlure après 7 heures -

Sans traitement par la D.O.C. :

Décapités (7) et tués par inhalation d'Azote (8).

Tués par anoxie, après traitement par la D.O.C. :

Traitement tardif (9) et traitement précoce (10).

Effet de la D.O.C. chez le rat normal (N) et chez le rat brûlé (B).

le rat brûlé,

- si l'administration de D.O.C. a suivi immédiatement la brûlure, l'anoxie aiguë amène la réserve glycogénique du coeur au taux de 171 ± 33 mg p. 100 g., le lyo-glycogène ne représentant que 8% de cette réserve ;

- si l'administration de D.O.C. a été faite 7 heures après la brûlure, alors que l'état de choc est installé, et immédiatement avant l'inhalation d'azote, la réserve s'abaisse, sous l'effet de l'anoxie, à 200 ± 47 mg p. 100 g. avec une répartition de 17% de lyo- et de 83% de desmo-glycogène. Tout se passe donc, dans ce dernier cas, comme si l'animal n'avait pas été traité (Tableaux LVIII et LIX).

La comparaison de ces diverses expériences entre elles et avec celles effectuées dans le choc histaminique ressort de l'examen de la figure 7.

L'ensemble de cette étude fait apparaître, qu'en dehors de l'anoxie brutale, agissant sur un sujet normal, le desmo-glycogène cardiaque n'est jamais beaucoup utilisé. L'enrichissement du myocarde en glycogène, à la suite des brûlures cutanées en particulier, se fait, surtout, par augmentation de la fraction libre (Tableau LVI et figure 7). La D.O.C. lorsqu'elle exerce une action, paraît le faire en augmentant l'utilisation du lyo-glycogène (Rectangles 5, 6 et 10 de la figure 7). Quant au desmo-glycogène, il paraît constituer une forme particulièrement stable de la réserve glucidique du coeur. Il est probable que l'utilisation de cette réserve nécessite, d'abord, sa libération des attaches qui la lient aux protéines.

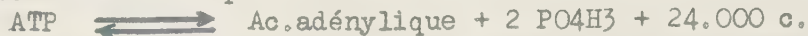
La question de savoir si le coeur est capable -en cas de nécessité-d'utiliser ses réserves protéiques n'est pas résolue et déborde le cadre de cette étude. S'il en est ainsi, il est possible que la fragmentation protéolytique libère le glycogène lié qui pourrait, alors, être utilisé : c'est, peut être, ce qui se passe dans le cas de l'anoxie aiguë par inhalation d'azote. Le fait que le rat choqué, par l'histamine ou par brûlure, ne puisse utiliser son desmo-glycogène -alors que ses mécanismes glycogénolytiques fonctionnent encore, puisqu'il épuise presque complètement son lyo-glycogène- devrait, alors, être interprété comme une inaptitude à opérer la fragmentation de l'édifice glyco-protéique et la solution de ce problème devrait être recherchée dans l'étude du métabolisme glucido-protidique du myocarde.

Il apparaît, au terme de cette étude, qu'il est difficile d'expliquer les troubles multiples qui caractérisent les divers états de choc par des altérations métaboliques ou fonctionnelles rigoureusement spécifiques de chaque agression. Sans doute, les états de choc et de stress représentent-ils, suivant la conception de SELYE (562), une réaction schématique et uniforme de l'organisme aux types d'agressions les plus variés : cela ne signifie pas qu'une cause unique dirige la réaction de l'individu. Il ne nous paraît pas davantage possible d'admettre qu'à un état de choc défini puisse correspondre une perturbation unique : il y a, dans le choc traumatique d'autres troubles que des répercussions anoxiques ; dans le choc ischémique, autre chose qu'un trouble du métabolisme de l'A. T.P. ; dans le choc par brûlure, un état plus complexe que celui d'une intoxication histaminique.

Il est possible qu'il y ait des éléments communs à tous les états de choc. De nombreux auteurs pensent à l'intervention générale d'un facteur anoxique et

LE PAGE (473) accorde une importance majeure aux troubles du métabolisme des composés adényliques qui se manifesteraient dans tous ces états. Il nous semble, surtout, que les réactions observées au niveau de chaque tissu, dans divers états de choc, sont le reflet des caractéristiques biochimiques du tissu mis en jeu.

Dans l'hypothèse de LE PAGE, le trouble fondamental, commun à tous les chocs, porterait sur l'équilibre :



Dans les conditions d'un fonctionnement normal, cet équilibre assure la resynthèse d'une quantité d'ATP suffisante pour maintenir le métabolisme énergétique à un niveau physiologique. LE PAGE admet l'existence, dans les divers états de choc, d'un déplacement de cet équilibre vers la droite, qui se traduirait par une diminution du capital énergétique. Ce déplacement peut résulter, soit d'une accélération des processus de dégradation (choc traumatique), soit d'un ralentissement des processus de resynthèse, consécutif à l'état d'anoxie (choc hémorragique). En outre, il est possible, comme l'a noté SCHAPIRA (563), qu'un même facteur puisse exercer ses effets par les deux mécanismes : la libération massive d'ATP (choc ischémique) peut, par exemple, à la fois, agir par action de masse (c'est à dire accélérer les processus cataboliques) et, par l'anoxie qui résulte de son action vasculaire, inhiber la reconstitution de l'ATP.

Parmi les nombreux facteurs qui sont à l'origine des troubles, celui qui détermine les modifications d'activité varie suivant l'organe et le type de choc. En ce qui concerne le métabolisme du myocarde, nous avons souligné au cours de ce travail, sa susceptibilité particulière à l'égard de l'anoxie. Or, le choc traumatique est le seul type d'agression qui nous ait permis d'observer, au point de vue de la réserve glycogénique, des réactions de type anoxique. Dans tous les autres cas, l'état de choc s'accompagnant de la libération dans le milieu intérieur de quantités importantes de métabolites glucidiques, le myocarde effectue une synthèse de glycogène. "During stress, the lactic acid level in the tissues rises markedly and certain of the tissues contribute lactic acid to the blood, while others remove a part of it" (LE PAGE -474). Ce n'est qu'aux stades tout à fait ultimes du choc, quand l'hypoxie agonique n'assure plus un ravitaillement suffisant en oxygène qu'on voit diminuer la réserve de glycogène du cœur. La seule "lésion biochimique" caractéristique que nous ayons pu constater est l'inaptitude du myocarde à utiliser, dans le choc par brûlure ou par intoxication histaminique, la fraction liée de la réserve glycogénique. Il faut remarquer qu'il ne s'agit, d'ailleurs, que d'une lésion "dissimulée" qui ne se manifeste que dans des circonstances expérimentales exceptionnelles (Anoxie par l'azote pur), et que cette inaptitude ne constitue, peut-être, pas une altération catastrophique puisque l'utilisation massive du desmo-glycogène cardiaque ne se produit jamais qu'aux limites de la survie, alors que l'épuisement des réserves hydrocarbonées semble avoir pris un caractère irréversible.

CONCLUSIONS

1°/- Dans les conditions physiologiques normales, le coeur du rat dispose d'une réserve de glycogène relativement constante. Son taux est d'environ 480 mg par 100 grammes de tissus frais. Cette réserve se présente sous deux formes : une fraction libre, lyo-glycogène, qui constitue 55% de la réserve totale (soit 265 mg p. 100 g. environ), et une fraction liée, desmo-glycogène, qui constitue les 45% (215 mg p. 100 g.) restants. Dans l'état actuel de nos connaissances sur le "turn-over" du glycogène dans le métabolisme du myocarde, in situ, il est difficile de savoir quelle est la part que prend l'une ou l'autre fraction dans l'énergétique de la contraction systolique. L'ensemble de nos recherches permet, toutefois, de penser que le lyo-glycogène représente la fraction rapidement utilisable pour les besoins immédiats du métabolisme myocardique quand cet organe est obligé de modifier, physiologiquement, son activité.

2°/- La réserve glycogénique est très sensible au manque d'oxygène. Dans l'anoxie aigüe, elle disparaît presque complètement, en 2 minutes environ. La fraction qui subsiste alors (de l'ordre de 50 mg. par 100 g.) est essentiellement constituée par du desmo-glycogène (96%). Dans l'hypoxie sévère (5% d'oxygène) cette réserve diminue progressivement pendant les 150 premières minutes de l'expérience et se stabilise ensuite à un niveau voisin de 200 mg p. 100 g. Les proportions du lyo- et du desmo-glycogène sont alors, respectivement, de 28 et 72%. Les deux formes de la réserve sont donc utilisées au cours de l'hypoxie prolongée, mais le lyo-glycogène l'est davantage que la forme liée. Le taux de 200 mg pour 100 g. paraît être la teneur-limite inférieure compatible avec une survie prolongée dans une atmosphère appauvrie en oxygène. Cet équilibre énergétique est cependant précaire et conduit souvent à la défaillance fonctionnelle du myocarde, accompagnée d'un effondrement du taux du glycogène.

3°/- Dans l'asphyxie aigüe, provoquée par inhalation de CO₂ pur ou d'un mélange d'azote et de CO₂ à forte concentration (80% et 50%), le niveau de la réserve glycogénique s'abaisse, mais l'utilisation de la réserve est toujours réduite par la présence de l'anhydride carbonique. Le taux du glycogène, au moment de la mort, varie avec la concentration du CO₂ dans le mélange gazeux. Le freinage exercé par l'anhydride carbonique à haute concentration, sur la rapidité de la glycogénolyse cardiaque est proportionnel à sa concentration. Le problème se pose de savoir si cette moindre utilisation de la réserve glycogénique relève de l'action modératrice générale de l'acide carbonique sur les processus oxydatifs cellulaires ou d'un effet freinateur de la glycogénolyse, causé par la forte acidose gazeuse.

4°/- L'asphyxie de longue durée, résultant de l'inhalation de mélanges gazeux, pauvres en oxygène (5%) et plus ou moins riches en CO₂ (1 à 20%) pendant

des périodes pouvant atteindre jusqu'à 3 heures, se différencie de l'hypoxie par les caractères suivants :

L'hypoxie de même sévérité (5% d'oxygène) abaisse la réserve glycogénique à 200 mg par 100 g. en 3 heures :

En présence d'un taux de 4 à 8% de CO₂, dans un mélange gazeux renfermant 5% d'oxygène, la réserve glycogénique conserve sa valeur normale ou, même, augmente légèrement.

Avec un taux de 20% de CO₂, la réserve n'est plus "protégée" et les effets de l'asphyxie sont alors comparables à ceux de l'hypoxie.

5°/- L'étude de la réserve glycogénique cardiaque après 3 heures d'asphyxie dans des mélanges gazeux contenant des taux d'anhydride carbonique s'échelonnant entre 0 et 20%, montre que la protection de la réserve, exercée par le CO₂, croît entre 0 et 4%, est maximum entre 4 et 12% et décroît ensuite pour s'annuler aux environs de 20%.

Les modalités de l'action métabolique des concentrations faibles et moyennes de CO₂ produisant ces effets restent à déterminer, mais la diminution de la réserve glycogénique du cœur dans les asphyxies prolongées et sévères (5% d'oxygène et 20% de CO₂ pendant 3 heures) est due, partiellement au moins, à l'aggravation de l'état d'anoxie par l'action du CO₂ sur la fonction respiratoire (effet BOHR et pré-oedème pulmonaire).

6°/- La diminution de la réserve glycogénique au cours de l'hypoxie est caractérisée par une "fonte" plus marquée du lyo- que du desmo-glycogène. L'effet protecteur de l'acide carbonique, durant l'asphyxie, s'exerce préférentiellement sur le desmo-glycogène, qui garde des valeurs voisines de la normale. Cette particularité permettra peut-être, d'orienter des recherches ultérieures sur le mécanisme d'action de l'acide carbonique sur le métabolisme énergétique du myocarde.

7°/- L'intoxication carbonique pure ne produit pas de modifications du niveau de la réserve glycogénique du cœur. Les fortes tensions de CO₂ provoquent, cependant, une diminution du taux de cette réserve. Les troubles de la fonction respiratoire permettent, comme dans l'asphyxie sévère, d'expliquer cette variation. Une hypercarbie importante (20% de CO₂), prolongée pendant 3 heures, ne modifie ni le taux du glycogène, ni sa répartition entre formes libre et liée.

8°/- Parmi les divers types de chocs que nous avons étudiés, seul le choc traumatique provoque, à la période terminale, un abaissement sensible et significatif du taux de la réserve glycogénique du cœur, comparable à celui observé dans les états anoxiques. La diminution de la réserve de glycogène suit le développement de l'état de choc.

9°/- Le choc ischémique, provoqué par la levée d'un garrot, ne s'accompagne pas de variations importantes du taux de la réserve glycogénique du cœur. Par contre, on note au cours de la période de garrottage, une élévation sensible du taux de cette même réserve.

10°/- L'administration d'une dose unique d'adénosine-tri-phosphate de

sodium, provoquant un choc qui se termine par la mort en 8 heures environ, entraîne une augmentation de la réserve de glycogène du myocarde.

11°/- Les rats soumis à des brûlures cutanées étendues présentent, lorsque l'état de choc est établi, une forte élévation de la réserve de glycogène du coeur (592 mg. p. 100 g.). L'élévation du niveau de cette réserve porte surtout sur le glycogène libre.

12°/- Une partie importante de la réserve cardiaque de glycogène (200 mg p. 100 g. environ) est fixée, chez le sujet brûlé, sous une forme particulièrement stable qui n'est pas mobilisée par l'anoxie brutale (inhalation d'azote pur) : cette fraction non-utilisable est constituée, en majeure partie (80%), par du glycogène lié.

13°/- L'intoxication histaminique se traduit, en ce qui concerne le glycogène cardiaque, par une faible augmentation du taux moyen de la réserve, accompagnée d'une prépondérance légère de la fraction libre. Comme dans les brûlures, la réserve comporte une fraction inutilisable dans l'anoxie qui représente, environ, 200 mg par 100 g. de coeur, avec une forte prédominance de l'élément desmo-glycogène. (85%).

14°/- On n'observe pas chez les rats brûlés, traités aussitôt après l'agression par la désoxycorticostérone, l'augmentation du taux de la réserve glycogénique du coeur caractéristique de cet état de choc.

15°/- L'administration de désoxycorticostérone a des rats brûlés ou intoxiqués par l'histamine, à la période du choc établi, ne modifie pas sensiblement les possibilités d'utilisation de la réserve glycogénique du coeur dans l'anoxie aiguë, sauf dans le cas où l'animal est traité par la désoxycorticostérone, aussitôt après la brûlure. L'utilisation de la réserve de glycogène est alors un peu plus complète. Il reste cependant, encore, une fraction importante non-utilisée (170 mg p. 100 g.) constituée presque uniquement (92%) par du desmo-glycogène.

16°/- Les particularités du métabolisme du glycogène cardiaque au cours des chocs que nous avons étudiés montrent l'individualité pathogénique des divers types d'agression. Au facteur anoxique, commun à ces divers états, se surajoutent des facteurs humoraux anormaux qui impriment, dans chaque cas, des déviations métaboliques caractéristiques.

TABLEAUX

N°	GLYCOGENE	N°	GLYCOGENE	N°	GLYCOGENE
Délai 0		5 secondes		10 secondes	
I	492	7	483	I3	504
2	514	8	465	I4	526
3	481	9	544	I5	481
4	456	10	444	I6	439
5	496	11	487	I7	493
6	510	12	509	I8	460
M	492	M	489	M	484
20 secondes		30 secondes		50 secondes	
I9	379	25	167	31	237
20	371	26	180	32	203
21	368	27	235	33	141
22	410	28	191	34	161
23	421	29	299	35	171
24	431	30	272	36	189
M	397	M	222	M	184

Tableau I

	N°	Glycogène		Glycogène total	
		Libre (Lyo)	Lié (Desmo)	Calculé	Titre
I	734	290	205	495	454
2	735	242	185	427	432
3	736	14	137	151	172
4	755	41	221	262	271
5	756	238	236	474	487
6	757	344	262	606	630
7	782	328	298	626	620
8	783	270	267	537	526

Tableau II

	N°	Poids	GLYCOGENE			N°	Poids	GLYCOGENE
1	106	0.273	483		33	283	0.452	374
2	107	0.304	456		34	287	0.415	460
3	110	0.193	353		35	315	0.321	493
4	112	0.314	504		36	524	0.201	637
5	118	0.314	523		37	562	0.233	494
6	119	0.272	377		38	639	0.229	536
7	125	0.294	443		39	640	0.211	491
8	126	0.274	395		40	734	0.507	495
9	127	0.266	437		41	735	0.560	427
10	128	0.222	479		42	738	0.545	414
11	134	0.192	407		43	741	0.579	489
12	135	0.214	534		44	744	0.466	590
13	137	0.284	551		45	747	0.439	545
14	139	0.279	474		46	750	0.476	640
15	141	0.250	416		47	753	0.485	439
16	143	0.260	493		48	754	0.459	436
17	146	0.246	467		49	755	0.469	431
18	147	0.275	546		50	756	0.533	474
19	151	0.186	494		51	757	0.523	606
20	152	0.276	508		52	758	0.577	569
21	203	0.564	320		53	761	0.429	705
22	206	0.543	388		54	764	0.421	542
23	209	0.588	346		55	767	0.437	652
24	213	0.432	421		56	768	0.505	446
25	216	0.449	534		57	769	0.496	631
26	219	0.553	436		58	1045	0.447	471
27	223	0.437	520		59	1046	0.475	514
28	227	0.439	524		60	1047	0.457	498
29	231	0.433	249		Moyenne			476
30	238	0.400	336		Erreur probable ...			26
31	245	0.295	420					
32	256	0.613	410					

Tableau III

	N°	LYO	DESMO
1	734	58.6	41.4
2	735	56.8	43.2
3	738	38.1	61.9
4	741	50.5	49.5
5	744	52.7	47.3
6	747	57.4	42.6
7	750	52.2	47.8

	N°	Poids	GLYCOGENE
1	201	0.630	29.8
2	202	0.624	55.0
3	204	0.560	39.0
4	205	0.505	45.8
5	207	0.469	42.1
6	208	0.460	40.8
7	210	0.476	47.4

8	753	51.3	48.7
9	754	52.6	47.4
10	755	52.5	47.5
11	756	50.2	49.8
12	757	56.8	43.2
13	758	55.5	44.5
14	761	54.7	45.3
15	764	55.7	44.3
16	767	55.2	44.8
17	768	59.0	41.0
18	769	55.0	45.0
19	1045	55.0	45.0
20	1046	55.6	44.4
21	1047	55.2	44.8
Moyenne		53.8	46.2
Erreur probable ...			2.95

Tableau IV

8	211	0.498	37.8
9	212	0.523	32.3
10	280	0.479	108
11	284	0.422	51.2
12	431	0.232	51.2
13	432	0.207	40.0
14	995	0.581	
15	996	0.542	32.4
16	997	0.631	
17	998	0.489	27.3
18	1000	0.512	
19	1001	0.416	59.9
20	1007	0.480	73.2
21	1008	0.490	73.2
Moyenne			47.9
Erreur probable ..			13.0

Tableau V

Durée d'expérience : 1 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
1	294	0.397	334
2	295	0.326	398
3	296	0.583	396
4	297	0.720	395
5	401	0.206	514
6	402	0.270	380
7	406	0.245	393
Moyenne			401

Tableau VI

Durée d'expérience : 2 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
1	290	0.472	263
2	291	0.369	297
3	292	0.389	327
4	293	0.449	278
5	403	0.238	215
6	405	0.224	223
7	414	0.299	252
8	742	0.504	374
9	743	0.428	387
Moyenne			291
Erreur probable ..			42

Tableau VII

Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	298	0.488	I98
2	299	0.513	228
3	307	0.307	203
4	308	0.317	211
5	309	0.300	293
6	310	0.280	221
7	407	0.248	I50
8	409	0.248	244
9	411	0.215	I70
10	561	0.299	I63
II	577	0.338	262
12	608	0.212	317
13	625	0.250	281
14	643	0.258	I59
15	672	0.182	221
16	673	0.286	286
17	679	0.226	I61
18	680	0.232	221
19	681	0.236	I84
20	739	0.469	I77
21	740	0.456	I64
22	745	0.484	I73
23	746	0.477	I62
24	748	0.436	269
25	749	0.472	I89
26	751	0.476	295
27	752	0.502	I27
28	759	0.432	I96
29	760	0.416	219
30	762	0.500	242
31	763	0.506	293
32	765	0.523	272
33	766	0.540	331
34	770	0.440	I67
35	771	0.530	I91
Moyenne			218
Erreur probable ..			36

Tableau IX

Durée d'expérience : 2 h,30.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	319	0.370	241
2	320	0.375	219
3	323	0.421	210
4	324	0.348	I97
5	412	0.214	267
6	416	0.279	223
7	420	0.230	258
Moyenne			231

Tableau VIII

Durée d'expérience : 3 h,30.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	321	0.263	277
2	322	0.380	206
3	325	0.320	200
4	326	0.381	I90
5	410	0.251	285
6	415	0.201	I79
7	418	0.202	I28
Moyenne			209

Tableau X

Durée d'expérience : 4 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	404	0.293	205
2	408	0.257	250
3	413	0.321	152
4	417	0.252	236
5	419	0.228	150
6	557	0.285	176
7	559	0.306	149
Moyenne			188

Tableau XI

Anoxie aigüe (Azote pur)			
	N°	LYO	DESMO
I	995	2.6	97.4
2	996		
3	997		
4	998	0	100
5	1000	4.8	95.2
6	1001		
7	1007	16.2	83.8
8	1008		
Moyenne		3.9	96.1

Tableau XIII

Durée d'expérience : 4 h,30.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	311	0.281	198
2	312	0.311	306
3	314	0.336	241
4	327	0.393	146
5	328	0.452	216
Moyenne			221

Tableau XII

Hypoxie : 5 % d'Oxygène. Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	LYO	DESMO
I	739	30.5	69.5
2	740	32.3	67.7
3	745	24.9	75.1
4	746	27.5	72.5
5	748	25.1	74.9
6	749	14.8	85.2
7	751	34.9	65.1
8	752	8.8	91.2
9	759	29.6	70.4
10	760	23.5	76.5
11	762	29.4	70.6
12	763	34.8	65.2
13	765	29.8	70.2
14	766	41.6	58.4
15	770	28.2	71.8
16	771	30.9	69.1
Moyenne		27.9	72.1
Erreur probable ...			5.25

Tableau XIV

Anoxie aigüe.

Chaque série comporte un témoin (T). Les animaux ont été sacrifiés 24 heures après le dernier repas pour les deux premières séries, 48 heures après pour la troisième et 4 heures après pour les autres.

	N°	GLYCOGENE		GLYCEMIE
		cardiaque	hépatique	
I	203 ^T	320	I 180	I.08
2	201	29.8	I 320	0.90
3	202	55.0	I 295	I.01
4	209 ^T	346	890	
5	207	42.1	I 255	
6	208	40.8	I 355	
7	206 ^T	388	875	I.15
8	204	39.0	540	I.05
9	205	45.8	982	0.94
10	213 ^T	421	4 010	
11	210	47.4	4 490	0.92
12	211	37.8	4 260	0.91
13	212	32.3	4 180	
14	1101 ^T		3 750	I.20
15	1102		I 890	I.02
16	1103		4 450	I.22
17	1104		3 690	I.17
18	1105 ^T		2 840	I.10
19	1107		I 790	0.94
20	1108		2 340	I.13

Tableau XV

Anhydride carbonique pur.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	445	0.328	398
2	446	0.226	201
3	447	0.273	339
4	451	0.297	421
5	452	0.292	399
6	453	0.202	512
7	454	0.327	279
8	455	0.309	300
9	456	0.362	405
10	457	0.316	339
Moyenne			359
Erreur probable ..			59

Tableau XVI

Taux de CO ₂ : 80 %.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	433	0.232	245
2	434	0.252	173
3	435	0.236	395
4	436	0.218	162
5	437	0.206	303
6	438	0.257	300
7	439	0.238	422
8	440	0.267	344
9	441	0.206	234
Moyenne			286
Erreur probable ..			62

Tableau XVII

Taux de CO ₂ : 50 %.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	232	0.419	188
2	233	0.462	153
3	234	0.476	108
4	235	0.484	108
5	236	0.530	155
6	237	0.476	148
7	246	0.388	212
8	247	0.386	234
9	248	0.460	188
10	254	0.514	210
II	255	0.485	275
12	257	0.445	156
13	282	0.362	197
14	286	0.379	205
Moyenne			181
Erreur probable ..			31

Tableau XVIII

Taux de CO ₂ : 20 %. Durée d'expérience : 1 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	471	0.494	249
2	492	0.233	420
3	493	0.224	390
4	531	0.222	400
5	532	0.219	312
6	533	0.211	411
7	536	0.274	289
8	551	0.337	452
9	555	0.256	357
Moyenne			364
Erreur probable ..			46

Tableau XIX

Taux de CO ₂ : 20 %. Durée d'expérience : 2 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	510	0.244	246
2	530	0.257	152
3	534	0.304	314
4	535	0.230	260
5	537	0.225	294
6	540	0.305	181
7	541	0.230	372
8	548	0.250	214
9	550	0.249	148
Moyenne			242
Erreur probable ..			51

Tableau XX

Taux de CO ₂ : 20 %. Durée d'expérience : 4 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	472	0.273	70
2	507	0.184	163
3	508	0.288	279
4	525	0.238	236
5	538	0.230	139
6	539	0.276	156
7	544	0.343	352
8	545	0.198	198
9	556	0.335	72
10	558	0.358	174
11	616	0.271	239
Moyenne			189
Erreur probable ..			57

Tableau XXII

Taux de CO ₂ : 20 %. Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	509	0.302	118
2	511	0.279	75
3	512	0.247	156
4	513	0.296	45.6
5	522	0.219	25.8
6	523	0.224	54.6
7	549	0.269	156
8	554	0.260	70.2
9	560	0.332	99.5
10	576	0.281	344
11	613	0.289	296
12	626	0.209	237
Moyenne			140
Erreur probable ..			69

Tableau XXI

Taux de CO ₂ : 8 %. Durée d'expérience : 1 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	772	0.572	671
2	773	0.481	282
3	774	0.451	452
4	777	0.517	383
5	780	0.506	572
6	781	0.507	745
7	785	0.595	496
8	789	0.449	506
9	792	0.422	307
10	799	0.456	504
Moyenne			492
Erreur probable ..			99

Tableau XXIII

Taux de CO ₂ : 8 %.			
Durée d'expérience : 2 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	784	0.516	312
2	788	0.466	532
3	790	0.475	470
4	793	0.371	321
5	794	0.368	574
6	795	0.489	441
7	796	0.429	414
8	797	0.525	575
9	800	0.474	492
10	801	0.450	626
Moyenne			476
Erreur probable ..			68

Tableau XXIV

Taux de CO ₂ : 8 %.			
Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	775	0.457	516
2	776	0.516	620
3	778	0.507	660
4	779	0.512	619
5	782	0.520	626
6	783	0.515	537
7	786	0.447	377
8	787	0.363	577
9	791	0.420	507
10	798	0.441	424
Moyenne			546
Erreur probable ..			99

Tableau XXV

Taux de CO ₂ : 4 %.			
Durée d'expérience : 2 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	803	0.446	374
2	804	0.413	559
3	806	0.459	603
4	809	0.448	549
5	810	0.413	437
6	816	0.334	374
7	828	0.376	638
8	829	0.351	629
9	830	0.433	454
10	831	0.298	654
Moyenne			527
Erreur probable ..			73

Tableau XXVI

Taux de CO ₂ : 4 %.			
Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	802	0.438	573
2	805	0.466	445
3	807	0.416	493
4	808	0.379	644
5	811	0.438	569
6	812	0.455	767
7	813	0.276	557
8	814	0.481	436
9	815	0.272	723
10	817	0.490	445
Moyenne			565
Erreur probable ..			79

Tableau XXVII

Taux de CO ₂ : 1 %.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
1	836	0.367	521
2	837	0.334	444
3	840	0.467	211
4	841	0.483	371
5	842	0.498	223
6	843	0.506	251
7	846	0.465	288
8	849	0.456	222
9	850	0.378	146
10	851	0.265	329
Moyenne			301
Erreur probable ..			78

Tableau XXVIII

Taux de CO ₂ : 2 %.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
1	832	0.483	444
2	833	0.530	250
3	834	0.352	515
4	835	0.479	466
5	838	0.472	375
6	839	0.451	380
7	844	0.350	239
8	845	0.300	313
9	847	0.411	528
10	848	0.361	260
Moyenne			377
Erreur probable ..			74

Tableau XXIX

Taux de CO ₂ : 12 %.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
1	818	0.315	650
2	819	0.284	494
3	820	0.369	518
4	821	0.351	672
5	822	0.390	648
6	823	0.351	515
7	824	0.222	657
8	825	0.315	683
9	826	0.321	591
10	827	0.269	551
Moyenne			598
Erreur probable ..			49

Tableau XXX

Taux de CO ₂ : 16 %.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
1	999	0.474	400
2	1006	0.505	431
3	1009	0.459	362
4	1010	0.448	436
5	1015	0.460	458
6	1016	0.499	475
7	1018	0.460	549
8	1019	0.494	418
9	1021	0.486	448
10	1022	0.420	415
Moyenne			439
Erreur probable ..			34

Tableau XXXI

Taux de CO ₂ : 8 %. Durée d'expérience : 1 h.			
	N°	LYO	DESMO
I	772	56.1	43.9
2	773	30.2	69.8
3	774	48.2	51.8
4	777	57.6	42.4
5	780	57.1	42.9
6	781	61.2	38.8
7	785	65.9	34.1
8	789	60.4	39.6
9	792	49.5	50.5
10	799	42.6	57.4
Moyenne		52.9	47.1
Erreur probable ...		7.1	

Tableau XXXII

Taux de CO ₂ : 8 %. Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	LYO	DESMO
I	775	50.0	50.0
2	776	53.8	46.2
3	778	55.2	44.8
4	779	55.0	45.0
5	782	52.4	47.6
6	783	50.5	49.5
7	786	25.5	74.5
8	787	60.3	39.7
9	791	51.2	48.8
10	798	61.8	38.2
Moyenne		51.6	48.4
Erreur probable ...		6.7	

Tableau XXXIV

Taux de CO ₂ : 8 %. Durée d'expérience : 2 h.			
	N°	LYO	DESMO
I	784	41.5	58.5
2	788	58.4	41.6
3	790	60.2	39.8
4	797	68.0	32.0
Moyenne		57.0	43.0

Tableau XXXIII

Taux de CO ₂ : 4 %. Durée d'expérience : 2 h.			
	N°	LYO	DESMO
I	804	53.2	46.8
2	806	69.2	30.8
3	809	49.7	50.3
4	828	51.6	48.4
5	830	48.6	51.4
Moyenne		54.5	45.5

Tableau XXXV

Taux de CO ₂ : 4 %. Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	LYO	DESMO
I	802	62.5	37.5
2	811	63.2	36.8
3	812	56.1	43.9
4	814	62.1	37.9
5	817	51.5	48.5
Moyenne		59.1	40.9

Tableau XXXVI

Taux de CO ₂ : 1 %. Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	LYO	DESMO
I	840	28.9	71.1
2	841	18.6	81.4
3	842	29.2	70.8
4	843	40.6	59.4
5	846	34.0	66.0
6	849	19.4	80.6
Moyenne		27.0	73.0

Tableau XXXVIII

Taux de CO ₂ : 2 %. Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	LYO	DESMO
I	832	45.5	54.5
2	833	33.5	66.5
3	834	49.5	50.5
4	835	58.2	41.8
5	838	39.3	60.7
6	839	48.2	51.8
Moyenne		45.7	54.3

Tableau XXXVII

Taux de CO ₂ : 16 %. Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	LYO	DESMO
I	999	50.5	49.5
2	1006	51.9	48.1
3	1009	55.0	45.0
4	1010	54.0	46.0
5	1015	59.8	40.2
6	1016	40.2	59.8
7	1018	36.5	63.5
8	1019	46.0	54.0
9	1021	48.0	52.0
10	1022	47.7	52.3
Moyenne		49.0	51.0
Erreur probable ...			4.7

Tableau XXXIX

Asphyxie aigüe.

Chaque série comporte un témoin (T). Les animaux ont été sacrifiés 24 heures après le dernier repas pour les quatres premières séries et 4 heures après pour les deux dernières.

	N°	GLYCOGENE		GLYCEMIE
		cardiaque	hépatique	
I	2I6 ^T	354	I 840	
2	2I4	233	2 010	I.54
3	2I5	284	I 790	I.7I
4	2I9 ^T	436	I 340	
5	2I7	348	995	
6	2I8	3I4	I I20	
7	223 ^T	520	2 295	I.24
8	220	4I9	I 435	I.67
9	22I	286	980	I.6I
IO	222	406	I I40	I.83
II	227 ^T	524	2 I85	I.32
I2	224	384	795	I.57
I3	225	28I	945	I.65
I4	226	3II	I II5	I.50
I5	II09 ^T		2 700	I.23
I6	IIIO		I 940	I.40
I7	IIII		3 050	I.29
I8	IIII2		I 980	I.23
I9	IIII3 ^T		3 I90	I.25
20	IIII4		I 780	I.44
2I	IIII5		I 6IO	I.16
22	IIII6		I 770	I.38

Tableau XL

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	42I	0.250	449
2	422	0.230	37I
3	423	0.26I	287
4	424	0.244	284
5	425	0.2I5	27I
6	426	0.200	352
7	427	0.252	I54
8	428	0.224	240
9	429	0.I89	I86
IO	430	0.229	288
Moyenne			288
Erreur probable ..			59

Tableau XLI

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	463	0.280	473
2	464	0.385	436
3	499	0.30I	35I
4	500	0.304	573
5	50I	0.328	488
6	502	0.275	504
7	503	0.257	325
8	504	0.253	488
9	505	0.278	444
IO	506	0.296	438
Moyenne			452
Erreur probable ..			49

Tableau XLII

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	2I4	0.524	233
2	2I5	0.575	284
3	2I7	0.582	348
4	2I8	0.468	3I4
5	220	0.466	4I9
6	22I	0.459	286
7	222	0.390	406
8	224	0.379	384
9	225	0.447	28I
IO	226	0.420	3II
II	28I	0.557	I94
I2	285	0.530	28I
Moyenne			3I2
Erreur probable ..			46

Tableau XLIII

Durée d'expérience : 1 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
1	901	0.370	667
2	904	0.421	627
3	907	0.298	293
4	910	0.374	452
5	913	0.359	745
6	916	0.262	701
7	919	0.379	489
8	922	0.472	568
9	927	0.396	552
10	929	0.463	483
Moyenne			556
Erreur probable ..			97

Tableau XLIV

Durée d'expérience : 2 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
1	902	0.341	533
2	905	0.310	426
3	908	0.336	409
4	911	0.443	392
5	914	0.362	512
6	917	0.392	636
7	920	0.436	431
8	923	0.296	585
9	925	0.449	405
10	930	0.350	593
Moyenne			492
Erreur probable ..			61

Tableau XLV

Durée d'expérience : 3 h.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
1	903	0.495	601
2	906	0.400	700
3	909	0.389	384
4	912	0.424	529
5	915	0.474	536
6	918	0.421	614
7	921	0.442	403
8	924	0.434	705
9	926	0.453	499
10	928	0.530	368
Moyenne			534
Erreur probable ..			83

Tableau XLVI

	N°	LYO	DESMO
1	903	67.6	32.4
2	906	48.9	51.1
3	909	29.0	71.0
4	912	55.8	44.2
5	915	54.0	46.0
6	918	57.7	42.3
7	921	54.6	45.4
8	924	71.2	28.8
9	926	59.2	40.8
10	928	46.8	53.2
Moyenne		54.5	45.5
Erreur probable ..		7.8	

Tableau XLVII

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	263	0.530	395
2	264	0.526	411
3	271	0.429	256
4	272	0.332	220
5	273	0.371	264
6	274	0.396	288
7	278	0.349	377
8	279	0.392	358
Moyenne			321
Erreur probable ..			49

Tableau XLVIII

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	I50	0.276	I01
2	I55	0.247	I70
3	I56	0.161	I49
4	I57	0.268	I79
5	I58	0.230	I31
6	I59	0.184	I74
7	I60	0.276	203
8	I61	0.236	I69
9	I62	0.351	229
10	I63	0.244	I81
11	I64	0.352	I48
12	I65	0.155	220
13	I66	0.179	I79
14	I67	0.192	I78
15	I68	0.248	I69
Moyenne			I72
Erreur probable ..			22

Tableau I

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	I03	0.274	270
2	I05	0.284	352
3	I08	0.225	437
4	I09	0.272	457
5	III	0.262	329
6	II3	0.200	400
7	II5	0.264	478
8	II6	0.268	538
9	I20	0.272	419
10	I21	0.218	I74
11	I22	0.262	321
12	I23	0.270	341
13	I24	0.305	499
14	I29	0.225	518
15	I30	0.294	471
16	I31	0.261	453
17	I32	0.311	503
18	I33	0.246	358
19	I36	0.275	408
20	I38	0.288	376
21	I40	0.295	387
22	I42	0.213	556
23	I44	0.325	437
24	I48	0.223	431
25	I49	0.276	486
26	I53	0.248	541
27	I54	0.221	526
28	265	0.439	425
29	266	0.512	448
30	275	0.366	486
31	276	0.378	385
32	277	0.413	491
Moyenne			428
Erreur probable ..			57

Tableau XLIX

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	IOI	0.222	225
2	IO2	0.242	190
3	IO3	0.237	186
4	II4	0.162	162
5	II7	0.184	207
6	I45	0.270	97
Moyenne			I78

Tableau LI

Phase d'Ischémie.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	482	0.250	700
2	483	0.285	548
3	484	0.221	564
4	494	0.258	672
5	495	0.271	561
6	598	0.163	618
7	674	0.331	457
8	675	0.274	725
9	676	0.299	600
IO	677	0.223	785
II	678	0.322	593
Moyenne			620
Erreur probable ..			73

Tableau LII

Phase de Choc.			
	N°	Poids	GLYCOGENE
I	458	0.294	452
2	459	0.221	478
3	460	0.258	298
4	461	0.196	273
5	462	0.265	302
6	465	0.240	428
7	466	0.232	604
8	467	0.262	467
9	468	0.301	513
IO	469	0.252	566
II	470	0.215	479
I2	542	0.215	403
I3	543	0.276	588
I4	546	0.364	604
I5	547	0.346	415
I6	552	0.390	499
I7	553	0.305	514
I8	582	0.244	316
Moyenne			455
Erreur probable ..			71

Tableau LIII

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	449	0.196	533
2	450	0.170	478
3	477	0.248	666
4	478	0.222	549
5	568	0.251	552
6	569	0.219	673
7	570	0.222	694
8	578	0.272	553
9	579	0.338	492
IO	612	0.275	563
II	683	0.206	603
I2	684	0.263	504
I3	685	0.266	509
Moyenne			567
Erreur probable ..			48

Tableau LIV

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	288	0.423	356
2	289	0.397	508
3	300	0.509	489
4	301	0.499	568
5	302	0.605	621
6	303	0.361	595
7	304	0.337	552
8	305	0.361	695
9	306	0.351	663
IO	871	0.480	730
II	872	0.528	638
I2	IO11	0.448	617
I3	IO17	0.485	614
I4	IO20	0.489	685
I5	IO23	0.532	545
Moyenne			592
Erreur probable ..			64

Tableau LV

	N°	LYO	DESMO
I	871	60.9	39.1
2	872	62.7	37.3
3	IO11	61.0	39.0
4	IO17	62.8	37.2
5	IO20	55.5	44.5
6	IO23	52.0	48.0
Moyenne		59.2	40.8

Tableau LVI

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	316	0.244	548
2	318	0.276	638
3	526	0.277	584
4	951	0.514	607
5	952	0.512	510
6	953	0.549	548
Moyenne			572

Tableau LVII

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	864	0.265	183
2	865	0.584	258
3	866	0.510	164
4	867	0.494	219
5	868	0.475	121
6	869	0.340	214
7	870	0.263	243
8	873	0.567	163
9	874	0.432	169
10	875	0.363	274
Moyenne			201
Erreur probable ..			33

Tableau LVIII

	N°	LYO	DESMO
I	865	20.5	79.5
2	866	10.0	90.0
3	867	31.5	68.5
4	868	15.3	84.7
5	873	14.7	85.3
Moyenne		18.4	81.6

Tableau LIX

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	954	0.563	240
2	955	0.492	154
3	956	0.521	237
4	973	0.520	126
5	974	0.493	182
Moyenne			190

Tableau LX

	N°	LYO	DESMO
I	954	12.0	88.0
2	955	7.3	92.7
3	956	17.0	83.0
4	973	23.0	77.0
5	974	27.8	72.2
Moyenne		17.4	82.6

Tableau LXI

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	239	0.457	564
2	240	0.393	514
3	241	0.381	512
4	242	0.445	469
5	243	0.429	406
6	244	0.344	482
7	249	0.483	463
8	250	0.352	572
9	251	0.351	546
10	262	0.454	558
11	596	0.346	527
12	852	0.452	525
13	853	0.375	510
14	1024	0.533	770
15	1025	0.518	532
16	1026	0.489	480
17	1027	0.499	572
Moyenne			530
Erreur probable ..			52

Tableau LXII

	N°	LYO	DESMO
I	852	59.3	40.7
2	853	63.3	36.7
3	1024	56.3	43.7
4	1025	54.0	46.0
5	1026	52.5	47.5
6	1027	62.9	37.1
Moyenne		58.0	42.0

Tableau LXIII

	N°	LYO	DESMO
I	856	19.9	80.1
2	857	11.1	88.9
3	858	24.3	75.7
4	859	45.4	54.6
5	862	9.9	90.1
6	863	46.2	53.8
Moyenne		15.7	84.3

Tableau LXV

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	854	0.445	260
2	855	0.378	231
3	856	0.427	271
4	857	0.454	244
5	858	0.507	259
6	859	0.404	327
7	860	0.419	252
8	861	0.415	390
9	862	0.493	197
10	863	0.517	394
Moyenne			282
Erreur probable ..			45

Tableau LXIV

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	473	0.331	561
2	474	0.262	489
3	475	0.228	394
4	489	0.305	463
5	490	0.286	350
6	491	0.272	318
7	527	0.253	454
8	528	0.298	460
9	529	0.349	426
10	633	0.234	456
Moyenne			437
Erreur probable ..			47

Tableau LXVI

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	93I	0.488	288
2	933	0.410	513
3	935	0.383	122
4	937	0.517	207
5	939	0.539	258
6	941	0.476	220
7	943	0.496	304
8	945	0.391	185
9	947	0.507	237
10	949	0.395	121
Moyenne			245
Erreur probable ..			75

Tableau LXVII

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	932	0.328	332
2	934	0.458	225
3	936	0.543	183
4	938	0.414	342
5	940	0.398	312
6	942	0.301	155
7	944	0.378	267
8	946	0.531	242
9	948	0.298	195
10	950	0.508	226
Moyenne			248
Erreur probable ..			43

Tableau LXIX

	N°	LYO	DESMO
I	93I	15.8	84.2
2	937	19.3	80.7
3	941	22.2	77.8
4	943	24.3	75.7
5	947	26.6	73.4
Moyenne		21.6	78.4

Tableau LXVIII

	N°	LYO	DESMO
I	934	36.4	63.6
2	936	14.3	85.7
3	940	22.4	77.6
4	946	20.6	79.4
5	950	18.1	81.9
Moyenne		22.4	77.6

Tableau LXX

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	967	0.272	I42
2	968	0.538	I6I
3	969	0.487	I93
4	970	0.315	266
5	97I	0.372	I05
6	972	0.457	I2I
7	975	0.528	2I6
8	976	0.490	2I5
9	978	0.328	I47
IO	979	0.580	I29
II	980	0.567	I86
Moyenne			I7I
Erreur probable ..			33

Tableau LXXI

	N°	Poids	GLYCOGENE
I	957	0.477	I2I
2	958	0.349	I94
3	959	0.305	203
4	960	0.5II	362
5	96I	0.533	252
6	962	0.360	I84
7	963	0.320	265
8	964	0.487	I46
9	965	0.520	I64
IO	966	0.405	I72
II	977	0.333	I42
Moyenne			200
Erreur probable ..			47

Tableau LXXIII

	N°	LYO	DESMO
I	968	3.I	96.9
2	969	0	I00
3	972	4.I	95.9
4	975	I6.2	83.8
5	976	I6.3	83.7
6	979	IO.9	89.I
7	980	6.5	93.5
Moyenne		8.I	9I.9

Tableau LXXII

	N°	LYO	DESMO
I	957	II.6	88.4
2	960	2I.5	78.5
3	96I	25.0	75.0
4	964	I9.8	80.2
5	965	9.I	90.9
Moyenne		I7.4	82.6

Tableau LXXIV

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN, E. & WERTHEIMER, E.-(371)- Ztschr.exp.Med. 1930.72.472-489.
- ALLEN, F.M.-(484)- Arch.Surg. 1939.38.155-180.
- AMBRUS, G.-(173)- Bioch.Ztschr. 1927.185.442-449.
- ANDERSON, I.A., CIEGHORN, R.A., MACLEOD, J.J.R. & PETERSON, J.M.-(222)- J.Physiol.
1931.71.391-402.
- ARVAY (von), A. & LENGYEL, L.-(292)- Bioch.Ztschr. 1931.239.128-137.
- ASZODI, Z.-(172)- Bioch.Ztschr. 1927.185.450-469.
- AUBEL, E., REICH, W.S. & LANG, F.M.-(416)- C.R.Acad.Sc. 1938.206.777-778.
- BACHMANN, H.-(200)- Pflüg.Arch. 1927. 217.151-183.
- BACQ, Z.M. & FLSCHER, P.-(249)- Arch.intern.Physiol. 1947.55.73-91.
- BANTING, F.G., BEST, C.H., COLLIP, J.B., MACLEOD, J.J.R. & NOBLE, E.G.-(352)- Trans.Roy.
Soc.Can. 1922.16.V.39-41.
- BARREDA, P.-(417)- Arch.exp.Path.Pharm. 1935.178.333-341.
- BARSOUM, G.S. & GADDUM, J.H.-(508)- Clin.Science. 1936.2.357-362.
- BARSOUM, G.S. & SMIRK, F.H.-(507)- Clin.Science. 1936.2.353-355.
- BARTLETT, G.R., WICK, A.N. & MAC KAY, E.H.-(313)- J.biol.Chem. 1949.178.1003-1004.
- BAUDOUIN, A. & LEWIN, J.-(425)- Bull.Soc.Chim.biol. 1927.9.280-309.
- BAYLISS, L.E., MULLER, E.A. & STARLING, E.H.-(174)- J.Physiol. 1928.65.33-47.
- BEATTIE, F., MILROY, T.H. & STRAIN, R.W.M.-(81)- Biochem.J. 1934.28.84-93.
- BEATTY, C.H.-(457)- Amer.J.Physiol. 1945.143.579-587.
- BEATTY, C.H.-(458)- Amer.J.Physiol. 1945.144.233-238.
- BEHRMANN, V., SCHELLING, V. & HARTMAN, F.-(515)- Amer.J.Physiol. 1946.145.483-492.
- BENNETT, D.W. & DRURY, A.N.-(80)- J.Physiol. 1931.72.288-320.
- BERG, H.-(374)- Arch.exp.Path.Pharm. 1937.185.359-367.
- BERRI, N.-(523)- Pathologica. 1948.40.166-173.
- BESSER, E.L.-(520)- Bull.War Med. 1942.4.293.
- BEST, C.H., DALE, H.H., HOET, J.P. & MARKS, H.P.-(339)- Proc.Roy.Soc.B. 1926.100.55-71.
- BIELCHOWSKI, M. & GREEN, H.B.-(488)- Lancet. 1943.245.147-153.
- BIER, O. & ROCHA E SILVA, M.-(501)- C.R.Soc.Biol. 1938.129.769-772.

- BIERRY, H. & GOUZON, B.-(400)- C.R.Soc.Biol. 1928,I99.I86-I88.
- BIERRY, H., GOUZON, B. & MAGNAN, C.-(397)- C.R.Soc.Biol. 1936,I2I.6I4-6I6.
- BIERRY, H., GOUZON, B. & MAGNAN, C.-(4I3)- C.R.Soc.Biol. 1936,I2I.6I6-6I9.
- BIERRY, H. & GRUZEWSKA, Z.-(396)- C.R.Acad.Sc. 19I2,I55.I559-I56I.
- BING, R.J., HAMMOND, M., HANDELSMAN, J., POWERS, S. & SPENCER, F.-(240)- Bull.Johns Hopkins Hosp. 1949,84.396-400.
- BISSINGER, E., LESSER, E.J. & ZIPF, K.-(338)- Klin.Woch. 1923,2.2233-2234.
- BLAIZOT, J.-(IO)- J.Physiologie; 1952,44.626-629.
- BLEEKEN, N.M. & FISHER, R.B.-(350)- J.Physiol. 1952,II8.27P-28P
- BLOOM, W.L., LEWIS, G.T., SCHUMPERT, M.Z. & CHEN, T.M.-(I2I)- J.biol.Chem. 195I,I88.
63I-636
- BLUME, H.-(54)- Beitr.path.Anat.allg.Path. 1934,93.20-35.
- BODANSKY, M.-(375)- J.biol.Chem. 1935,IO9.6I5-622.
- BODANSKY, M. & PILCHER, J.F.-(372)- Proc.Soc.exp.Biol.Med. 1935,32.597-598.
- BODENHEIMER, W.-(I96)- Arch.exp.Path.Pharm. 19I6,80.77-92.
- BOGUE, J.Y., CHANG, I. & GREGORY, R.A.-(86)- Quart.J.exp.Physiol. 1938,27.3I9-34I.
- BOGUE, J.Y., EVANS, C.L. & GREGORY, R.A.-(I94)- Quart.J.exp.Physiol. 1937,27.27-39.
- BOGUE, J.Y., EVANS, C.L. & HSU, F.Y.-(I89)- J.Physiol. 1935,84.55P-56P.
- BOLLMAN, J. & FLOCK, E.-(485)- Amer.J.Physiol. 1944,I42.290-297.
- BONG, E., JUNKERSDORF, P. & STEINBORN, H.-(340)- Ztschr.ges.exp.Med. 1933,92.265-292.
- BONG, E., JUNKERSDORF, P. & STEINBORN, H.-(36)- Ztschr.ges.exp.Med. 1933,92.573-597.
- BORNSTEIN, A.-(I53)- Bioch.Ztschr. 1929,209.I72-I80.
- BOYLE, R.W. & MAC DONALD, C.H.-(53)- Proc.Soc.exp.Biol.Med. 1938,39.I4-I5.
- BRAUN-MENEDEZ, E., CHUTE, A.L. & GREGORY, R.A.-(I79)- Quart.J.exp.Physiol. 1939,29.
9I-I04.
- BREITSCHEIDER, H.J., BUCHERL, E. & FRANK, A.-(226)- Pflüg.Arch. 195I,254.447-457.
- BRIGGS, A.P., KOECHIG, I., BOISY, E.A. & WEBER, C.J.-(344)- J.biol.Chem. 1923,58.72I-
730.
- BRITTON, S.W.-(290)- Amer.J.Physiol. 193I,99.9-I4.
- BRITTON, S.W. & SILVETTE, H.-(29I)- Amer.J.Physiol. 193I,99.I5-32.
- BRITTON, S.W. & SILVETTE, H.-(286)- Amer.J.Physiol. 1932,IO0.693-700.
- BRITTON, S.W. & SILVETTE, H.-(293)- Amer.J.Physiol. 1934,IO7.I90-206.
- BRITTON, S.W., SILVETTE, H. & KLINE, R.-(287)- Amer.J.Physiol. 1938,I22.446-454.
- BRODY, H.-(I99)- Amer.J.Physiol. 1930,93.I90-I96.
- BRODY, H.-(24I)- J.cell.comp.Physiol. 1934,4.297-3I2.
- BROWN, A.-(465)- J.Pathol.Bacteriol. 1946,58.367-372.
- BROWN, E.B.Jr & MILLER, F.-(447)- Amer.J.Physiol. 1952,I70.550-554.
- BUELL, M.V., ANDERSON, I.A. & STRAUSS, M.B.-(294)- Amer.J.Physiol. 1936,II6.274-28I.

- BUELL, M. V., STRAUSS, M. B. & ANDRUS, E. C.-(44)- J. biol. Chem. 1932. 98. 645-669.
 BULLBRING, E. & BURN, J. H.-(247)- J. Physiol. 1949. 109. IIP.
 BULLOUGH, W. S. & GREEN, H. N.-(481)- Nature. 1949. 164. 795-796.
 BURN, J. H. & DALE, H. H.-(162)- J. Physiol. 1924. 59. I64-I91.
 BURN, J. H. & HUTCHEON, D. E.-(265)- Brit. J. Pharm. Chem. 1949. 4. 373-380.
 BURN, J. H., HUTCHEON, D. E. & PARKER, R. H. O.-(255)- Brit. J. Pharm. Chem. 1950. 5. 417-423.
 BURNS, W. & CRUICKSHANK, E. W. H.-(71)- J. Physiol. 1937. 91. 314-328.
 BUSH, I. E.-(318)- J. Physiol. 1951. 115. I2P-I3P.
 BYWATERS, E. G. L.-(479)- J. amer. med. Assoc. 1944. 124. II03-II09.
 BYWATERS, E. G. L.-(482)- Brit. med. Bull. 1945. 3. I07-II0.

 CALDERWOOD, H. N. & ARMSTRONG, A. R.-(392)- J. Ass. off. agr. Chem. 1941. 24. I54-I65.
 CAMIS, M.-(38)- Ztschr. allg. Physiol. 1908. 8. 371-404.
 CASTEN, G. G.-(78)- Amer. Heart J. 1950. 39. 353-360.
 CASTEN, G. G. & MARSH, J. B.-(37)- Circul. Research. 1953. 1. 226-229.
 CHAIGNE, M.-(395)- Thèse Doct. Pharmacie. Bordeaux 1934.
 CHANG, I.-(170)- Quart. J. exp. Physiol. 1937. 26. 285-291.
 CHANG, I.-(204)- Quart. J. exp. Physiol. 1937. 27. II3-I21.
 CHANG, I.-(205)- Quart. J. exp. Physiol. 1938. 28. 3-I3.
 CHESS, S., CHESS, D. & COLE, W. C.-(483)- Arch. Surg. 1944. 49. I47-I55.
 CHIU, C. Y. & NEEDHAM, D. M.-(310)- Biochem. J. 1948. 42. xix.
 CLARK, A. J., EGGLETON, M. G. & EGGLETON, P.-(214)- J. Physiol. 1931. 72. 25P-27P
 CLARK, A. J., EGGLETON, M. G. & EGGLETON, P.-(67)- J. Physiol. 1932. 75. 332-344.
 CLARK, A. J., GADDIE, R. & STEWART, C. P.-(93)- J. Physiol. 1930. 70. 7P-8P.
 CLARK, A. J., GADDIE, R. & STEWART, C. P.-(94)- J. Physiol. 1931. 72. 443-466.
 CLARK, A. J., GADDIE, R. & STEWART, C. P.-(95)- J. Physiol. 1932. 75. 311-320.
 CLARK, A. J., GADDIE, R. & STEWART, C. P.-(203)- J. Physiol. 1932. 75. 321-331.
 CLARK, A. J., GADDIE, R. & STEWART, C. P.-(197)- J. Physiol. 1934. 82. 265-267.
 CLARK, A. J., STEWART, C. P. & GADDIE, R.-(92)- Proc. Roy. Soc. Edinburgh. 1929. 50. 296-303.
 CLARK, A. J. & WHITE, A. C.-(96)- J. Physiol. 1928. 66. I85-202.
 CLARK, A. J. & WHITE, A. C.-(103)- J. Physiol. 1928. 66. 203-216.
 CLARK, A. J. & WHITE, A. C.-(102)- J. Physiol. 1930. 68. 406-438.
 COBET, R.-(418)- Arch. exp. Path. Pharm. 1929. 145. I40-I45.
 COLE, W. H., ALLISON, J. B., MURRAY, T. J., BOYDEN, A. A., ANDERSON, J. A. & LEATHEM, J. H.-(456)- Amer. J. Physiol. 1944. 141. I65-I71.

- COLOWICK, S.P., CORI, G.T. & STEIN, M.V.-(359)- J.biol.Chem. 1947.I68.583-596.
- COLOWICK, S.P., KALICKAR, H.M. & CORI, C.F.-(84)- J.biol.Chem. 1941.I37.343-356.
- CONWAY, E.J. & HINGERTY, D.-(323)- Biochem.J. 1946.40.561-567.
- COOK, L.G. & HURST, R.H.-(192)- J.Physiol. 1933.79.443-454.
- COORAY, G.H. & DE, S.N.-(466)- J.Pathol.Bacter. 1949.61.541-550.
- COPE, O., GRAHAM, J.B., MIXTER, G.M.Jr & BALL, M.R.-(542)- Arch.Surg. 1949.59.1015-1030.
- CORBOZ, J.R.-(347)- Helv.physiol.pharm.Acta. 1949.7.75-78.
- CORDIER, D.-(434)- Ann.Physiol. 1933.9.87-138.
- CORDIER, D.-(439)- Ann.Physiol. 1934.10.1-39.
- CORDIER, D.-(440)- Ann.Physiol. 1934.10.1135-1152.
- CORDIER, D.-(105)- Ann.Physiol. 1934.10.300-330.
- CORDIER, D.-(450)- Rapport au Comité du Choc. CNRS. Paris 1940.
- CORDIER, D.-(451)- Le choc traumatique. Ed. de la France libre. Londres 1941.
- CORDIER, D.-(452)- Problèmes de médecine de guerre. Ed. de l'Arbre. Montréal 1943.
- CORDIER, D.-(317)- J.Physiologie. 1953.45.617-620.
- CORDIER, D. & CORDIER, G.-(463)- C.R.Soc.Biol. 1948.142.95-97.
- CORDIER, D., CORDIER, G., DUVEAU, A. & IEMARCHANDS, H.-(561)- C.R.Soc.Biol. 1951.145.1546-1548.
- CORDIER, D., CORDIER, G., DUVEAU, A. & PERES, G.-(560)- J.Physiol. 1951.43.700-701.
- CORDIER, D., COUDIER, R. & PERES, G.-(462)- J.Physiol. 1949.41.154-158.
- CORDIER, D., COUDIER, R. & PERES, G.-(464)- C.R.Soc.Biol. 1950.144.1055-1058.
- CORDIER, D. & DESSAUX, G.-(382)- C.R.Soc.Biol. 1951.145.397-399.
- CORDIER, D. & DESSAUX, G.-(383)- C.R.Soc.Biol. 1951.145.727-729.
- CORDIER, D. & DESSAUX, G.-(384)- J.Physiologie. 1951.43.701-703.
- CORDIER, D. & DESSAUX, G.-(385)- C.R.Soc.Biol. 1951.145.1542-1546.
- CORDIER, D. & DESSAUX, G.-(386)- J.Physiologie. 1952.44.703-707.
- CORDIER, D. & DESSAUX, G.-(387)- J.Physiologie. 1953.45.96-99.
- CORDIER, D. & DESSAUX, G.-(388)- C.R.Soc.Biol. 1953.147.689-692.
- CORDIER, D. & DESSAUX, G.-(389)- C.R.Soc.Biol. 1953.147.816-817.
- CORDIER, D. & DESSAUX, G.-(390)- C.R.Soc.Biol. 1953.147.1372-1375.
- CORDIER, D. & DESSAUX, G.-(449)- C.R.Soc.Biol. 1953.147.1407-1410.
- CORDIER, D., DESSAUX, G. & PERES, G.-(324)- C.R.Soc.Biol. 1951.145.1329-1331.
- CORDIER, D., DESSAUX, G. & PERES, G.-(391)- C.R.Soc.Biol. 1952.146.273-275.
- CORDIER, D., MAGNE, H. & MAYER, A.-(448)- Ann.Physiol. 1927.3.791-817.
- CORDIER, D. & PERES, G.-(494)- C.R.Soc.Biol. 1950.144.1517-1520.
- CORDIER, D. & PERES, G.-(556)- Rev.can.Biol. 1952.11.221-230.

- CORDIER, D. & PERES, G.-(557)- J. Physiologie. 1952. 44. 697-701.
 CORDIER, D. & TOUZE, M.-(558)- C.R. Soc. Biol. 1948. 142. 513-514.
 CORDIER, D. & TOUZE, M.-(559)- C.R. Soc. Biol. 1949. 143. 268-271.
 CORI, G.T. & CORI, C.F.-(142)- J. biol. Chem. 1943. 151. 57-63.
 CORI, G.T. & CORI, C.F.-(141)- J. biol. Chem. 1952. 199. 661-667.
 CORI, C.F., CORI, G.T. & GREEN, A.A.-(132)- J. biol. Chem. 1943. 151. 39-55.
 CORI, G.T. & GREEN, A.A.-(131)- J. biol. Chem. 1943. 151. 31-38.
 CORI, G.T. & LARNER, J.-(134)- J. biol. Chem. 1951. 188. 17-29.
 CORKILL, A.B., DALE, H.H. & MARKS, H.P.-(152)- J. Physiol. 1930. 70. 86-95.
 COWAN, D.W.-(373)- Amer. J. Physiol. 1934. 109. 312-315.
 CRAMER, A.-(29)- Ztschr. Biol. 1888. 24. 67-104.
 CRAWFORD, T.B.B., GOLDSTEIN, A. & OUTSCHOORN, A.S.-(259)- XVIII. Intern. physiol. Congr.
 Copenhagen 1950.
 CRUICKSHANK, E.W.H.-(33)- J. Physiol. 1913. 47. 1-14.
 CRUICKSHANK, E.W.H.-(154)- J. Physiol. 1934. 81. 45P-46P.
 CRUICKSHANK, E.W.H.-(70)- Physiol. Rev. 1936. 16. 597-639.
 CRUICKSHANK, E.W.H. & PATTERSON, S.W.-(326)- J. Physiol. 1913. 47. 381-388.
 CRUICKSHANK, E.W.H. & SHRIVASTAVA, D.L.-(52)- Amer. J. Physiol. 1930. 92. 144-159.
 CRUICKSHANK, E.W.H. & STARTUP, C.W.-(167)- J. Physiol. 1930. 70. 5P-6P.
 CRUICKSHANK, E.W.H. & STARTUP, C.W.-(161)- J. Physiol. 1932. 77. 365-385.
 CRUICKSHANK, E.W.H. & STARTUP, C.W.-(329)- J. Physiol. 1934. 80. 179-192.
 CRUICKSHANK, E.W.H. & STARTUP, C.W.-(330)- J. Physiol. 1934. 81. 153-161.
 CSAPO, A.-(112)- Acta physiol. scand. 1949. 19. 100-114.
 CSIK, L. & IUDANY (von), G.-(289)- Pflüg. Arch. 1933. 232. 187-198.
 CULLUMBINE, H.-(506)- J. Path. Bacteriol. 1947. 59. 477-479.
 CULLUMBINE, H., MAC DONALD, F. & SIMPSON, M.M.-(505)- J. Path. Bacteriol. 1947. 59. 467-
 475.
 CULLUMBINE, H. & RYDON, H.N.-(504)- Brit. J. exp. Path. 1943. 27. 33-46.

 DALE, A.S.-(234)- J. Physiol. 1935. 84. 433-453.
 DAVIES, F., FRANCIS, E.T.B. & STONER, H.B.-(122)- J. Physiol. 1947. 106. 154-166.
 DEBIE, P., LAFONTAINE, A. & WILLOT, W.-(498)- Arch. intern. Pharm. Ther. 1946. 73. 287-293.
 DEKANSKI, J.-(514)- J. Physiol. 1945. 104. 151-160.
 DELARUE, J. & MONSAINGEON, A.-(525)- C.R. Soc. Biol. 1950. 144. 777-778.
 DELARUE, J., MONSAINGEON, A. & LAUMONIER, R.-(526)- Presse méd. 1950. 58. 1446-1449.
 DESSAUX, G.-(7)- Trav. inéd. Lab. Physiol. Fac. Sc. Lyon. 1952.

- DOETSCH, R.-(322)- *Helv. chim. Acta*. 1945. 28. 31-41.
- DONAHUE, J. & PARKINS, W.-(517)- *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 1935. 32. 1249-1257.
- DREYWOOD, R.-(404)- *Anal. Chem.* 1946. 18. 499.
- DRURY, A. N. & SZENT-GYORGYI, A.-(79)- *J. Physiol.* 1930. 68. 213-237.
- DUBUISSON, M.-(3)- *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 1937. 35. 609-611.
- DUCHENEAU, L.-(370)- *C. R. Soc. Biol.* 1924. 90. 248-249.
- DUDLEY, H. W. & MARRIAN, G. F.-(351)- *Biochem. J.* 1923. 17. 435-438.
- DURRANT, E. P.-(288)- *Amer. J. Physiol.* 1924. 70. 344-350.
- ECKENHOFF, J. E., HAFKENSCHIEL, J. H., LANDMESSER, C. M. & HARMEL, M.-(239)- *Amer. J. Physiol.* 1947. 149. 634-649.
- ECKSTEIN, R. W., STROUD, M., ILL, ECKEL, R., DOWLING, C. W. & PRITCHARD, W. H.-(270)- *Amer. J. Physiol.* 1950. 163. 539-544.
- EDELMANN, H.-(336)- *Beitr. path. Anat. allg. Path.* 1926. 75. 589-602.
- EDLUND, Y. & HOLMGREN, H.-(61)- *Ztschr. ges. exp. Med.* 1940. 107. 26-52.
- EDLUND, Y. & HOLMGREN, H.-(419)- *Ztschr. ges. exp. Med.* 1941. 109. 11-31.
- EGGERS, P. & SCHUMANN, H.-(233)- *Ztschr. klin. Med.* 1940. 137. 710.
- EGGLETON, G. P. & EGGLETON, P.-(68)- *J. Physiol.* 1930. 68. 193-211.
- EINHAUSER, M.-(539)- *Klin. Wochenschr.* 1938. 17. 127-134.
- EISMAYER, G. & QUINCKE, H.-(97)- *Ztschr. Biol.* 1928. 88. 139-144.
- EISMAYER, G. & QUINCKE, H.-(99)- *Ztschr. Biol.* 1930. 89. 523-535.
- ELIAS, H.-(441)- *Biochem. Ztschr.* 1913. 48. 120-143.
- ELIAS, H. & KOIB, L.-(442)- *Biochem. Ztschr.* 1913. 52. 331-361.
- ELIAS, H. & SCHUBERT, E.-(445)- *Biochem. Ztschr.* 1918. 90. 229-243.
- EMME, A. M.-(499)- *Usp. Sovetsk. Biol.* 1948. 25. 298-301.
- ENGEL, F. L., WINTON, M. G. & LONG, C. N. F.-(454)- *J. exp. Med.* 1943. 77. 397-410.
- EULER (von), U. S.-(257)- *Arch. intern. Pharm.* 1948. 77. 477-485.
- EULER (von), U. S.-(254)- *Physiol. Tag. deutsch. physiol. Ges. - Ber. ges. Physiol.* 1950. 139. 193.
- EULER (von), U. S. & HAMBERG, U.-(258)- *Acta physiol. scand.* 1949. 19. 74-84.
- EULER (von), U. S., HAMBERG, U. & PURKOLD, A.-(251)- *Experientia*. 1949. 5. 451.
- EVANS, C. L.-(149)- *J. Physiol.* 1912. 45. 213-234.
- EVANS, C. L.-(150)- *J. Physiol.* 1913. 47. 407-408.
- EVANS, C. L.-(113)- *Biochem. J.* 1925. 19. 1115-1127.
- EVANS, C. L., DE GRAFF, A. C., KOSAKA, T., MACKENSIE, K., MURPHY, G. E., VACEK, T., WILLIAMS D. H. & YOUNG, F. G.-(87)- *J. Physiol.* 1934. 80. 21-40.
- EVANS, C. L., GRANDE, F. & HSU, F. Y.-(166)- *Quart. J. exp. Physiol.* 1935. 24. 347-364.

- EVANS, C.L., GRANDE, F., HSU, F.Y., LEE, D.H.K. & MULDER, A.G.-(332)- Quart.J.exp. Physiol. 1935.24.365-376.
- EVANS, C.L., HSU, F.Y. & KOSAKA, T.-(169)- J.Physiol. 1934.82.41-61.
- EVANS, C.L. & OGAWA, S.-(266)- J.Physiol. 1913.47.446-459.
- EVANS, C.L. & STARLING, E.H.-(218)- J.Physiol. 1913.46.413-434.
- EVANS, C.L., TSAI, Ch. & YOUNG, F.G.-(272)- J.Physiol. 1931.73.67-80.
- EVANS, G.-(47)- J.Physiol. 1934.82.468-480.
- EVERSE, J.W.R. & DE FREMERY, P.-(280)- Acta brev.neerl.Physiol. 1932.2.152-153.
- FASS, H. & STOKIOSSA, K.-(528)- Klin.Wochenschr. 1952.30.422.
- FENN, W.O.-(242)- J.cell.comp.Physiol. 1935.5.347-358.
- FERDMANN, D. & DVORNIKOVA, P.-(104)- Bull.eksper.Biol.Med. 1938.5.87-89.
- FERDMANN, D. & FEINSCHMIDT, O.-(73)- Ztschr.physiol.Chem. 1928.178.174-178.
- FERDMANN, D. & FEINSCHMIDT, O.-(75)- Nauk.Zap.Ukrain.Bioch. 1928.3.39-47.
- FERDMANN, D. & GALPERIN, L.-(83)- Biochem.Ztschr. 1935.277.191-202.
- FERGUSON, J.K.W., IRVING, L. & PIEWES, F.B.-(221)- J.Physiol. 1930.68.265-276.
- FERNANDEZ, A.G. & GONZALEZ, F.D.-(210)- Trab.Inst.Cajal Inv.biol. 1945.3.101-132.
- FINE, J., FISCHAM, J. & FRANK, H.A.-(532)- Surgery. 1942.12.1-14.
- FISHER, N.F. & LACKEY, R.W.-(328)- Amer.J.Physiol. 1925.72.43-49.
- FREUND, H. & KONIG, W.-(201)- Arch.exp.Path.Pharm. 1927.125.193-211.
- FROHLICH, A. & POLLAK, L.-(443)- Arch.exp.Path.Pharm. 1914.77.265-298.
- FURCHGOTT, R.F. & SHORR, E.-(82)- J.biol.Chem. 1943.151.65-86.
- FUHRMAN, F.A., FUHRMAN, G.J. & FIELD, J.-(435)- Amer.J.Physiol. 1945.144.87-90.
- FURUSAWA, K. & KERRIDGE, P.M.T.-(191)- J.Physiol. 1927.63.33-41.
- GADDIE, R. & STEWART, C.P.-(178)- J.Physiol. 1934.80.457-479.
- GAYDA, T.-(39)- Ztschr.allg.Physiol. 1912.13.1-34.
- GEIGER, E.-(277)- Biochem.Ztschr. 1931.243.160-174.
- GEIGER, E. & SCHMIDT, E.-(262)- Arch.exp.Path.Pharm. 1928.134.173-184.
- GELLHORN, E. & PACKER, A.-(432)- Amer.J.Physiol. 1940.129.610-617.
- GEMILL, C.L.-(348)- Bull.Johns Hopkins Hosp. 1940.66.232-244.
- GEMILL, C.L.-(349)- Bull.Johns Hopkins Hosp. 1941.68.329-336.
- GEMILL, C.L. & HAMMAN, L.-(353)- Bull.Johns Hopkins Hosp. 1941.68.50-57.
- GENKIN, A.M.-(123)- Biokhimiya. 1946.11.155-167.

- GERLICH, N. & WIELE, H.-(427)- Arch.exp.Path.Pharm. 1950.210.98-104.
- GOLDENBERG, M. & ROTHBERGER, C.J.-(232)- Ztschr.ges.exp.Med. 1931.79.687-704.
- GOLLWITZER-MEYER, K.L.-(276)- Klin.Wochenschr. 1939.18.225-231.
- GOLLWITZER-MEYER, K.L., HAENSSEL, H. & KRUGER, E.-(109)- Pflüg.Arch. 1938.239.120-130.
- GOLLWITZER-MEYER, K.L., KRAMER, K. & KRUGER, E.-(108)- Pflüg.Arch. 1936.237.68-92.
- GOLLWITZER-MEYER, K.L. & KROETZ, Chr.-(264)- Pflüg.Arch. 1939.241.248-262.
- GOLLWITZER-MEYER, K.L. & KROETZ, Chr.-(269)- Klin.Wochenschr. 1940.19.580-583.
- GOLLWITZER-MEYER, K.L., KROETZ, Chr. & KRUGER, E.-(238)- Pflüg.Arch. 1938.240.263-281.
- GOLLWITZER-MEYER, K.L. & KRUGER, E.-(268)- Pflüg.Arch. 1938.240.89-110.
- GOOD, C.A., KRAMER, K. & SOMOGYI, M.-(397)- J.biol.Chem. 1933.100.485-491.
- GOTTDENKER, F. & ROTHBERGER, C.J.-(211)- Pflüg.Arch. 1936.237.58-67.
- GRAUER, H.-(207)- Cardiologia. 1947.12.29-45.
- GRAUER, H.-(77)- Helv.med.Acta. 1947.14.394-399.
- GREEN, A.A. & CORI, G.T.-(130)- J.biol.Chem. 1943.151.21-29.
- GREEN, H.N.-(489)- Brit.med.Bull. 1945.3.102-105.
- GREEN, H.N. & STONER, H.B.-(487)- Brit.med.J. 1950.(1).805-808.
- GREEN, H.N. & STONER, H.B.-(470)- Biological actions of the adenine nucleotides.
H.K.Lewis, éd. Londres 1950.
- GREER, C.M., PINKSTON, J.O., BAXTER, J.H.Jr & BRANNON, E.S.-(246)- J.Pharm. 1938.62.189-227.
- GREMELS, H.-(107)- Arch.exp.Path.Pharm. 1933.169.689-723.
- GREMELS, H.-(275)- Arch.exp.Path.Pharm. 1936.182.1-54.
- GREMELS, H.-(193)- Arch.exp.Path.Pharm. 1940.194.629-690.
- GROSS, F.-(551)- Helv.physiol.pharm.Acta. 1948.6.114-121.
- GRUNKE, W., SCHUMANN, H. & BOEHM, H.-(58)- Ztschr.ges.exp.Med. 1938.103.117-128.
- HAGEDORN, H.C. & JENSEN, B.N.-(408)- Bioch.Ztschr. 1923.135.46-58.
- HAGEDORN, H.C. & JENSEN, B.N.-(409)- Bioch.Ztschr. 1923.137.92-95.
- HALST, R.E. & HAMILTON, J.I.-(471)- J.Physiol. 1944.102.471-483.
- HALPERN, B.N., BENACERRAF, B. & BRIOT, M.-(536)- C.R.Soc.Biol. 1951.145.1770-1775.
- HALPERN, B.N., BENACERRAF, B. & BRIOT, M.-(537)- Brit.J.Pharm.Chem. 1952.7.287-297.
- HAMILTON, J.I. & HALST, R.E.-(472)- Can.J.Research.(E). 1945.23.89-103.
- HARTMAN, F.A. & BROWNE, K.A.-(302)- Proc.Soc.exp.Biol.Med. 1934.31.834-835.
- HARTREE, W.-(2)- J.Physiol. 1932.75.273-287.
- HAWORTH, W.N., HIRST, E.L. & SMITH, F.-(127)- J.chem.Soc. 1939.155.1916-1922.
- HAYANO, H., DOREMAN, R.I. & PRINS, D.A.-(319)- Proc.Soc.exp.Biol.Med. 1949.72.700-701.

- HEDON, L. & LOUBATIERES, A.-(394)- Bull.Soc.Chim.biol. 1938,20.910-922.
- HEGGLIN, R. & GRAUER, H.-(235)- Helv.med.Acta. 1946,13.356-362.
- HEMINGWAY, A. & PHELPS, H.J.-(168)- J.Physiol. 1934,80.369-376.
- HENDERSON, Y. & HAGGARD, H.W.-(478)- J.biol.Chem. 1918,33.365-371.
- HEPBURN, J. & LATCHFORD, J.K.-(49)- Amer.J.Physiol. 1922,62.177-184.
- HERS, H.G. & DE DUVE, Chr.-(146)- Bull.Soc.Chim.biol. 1950,32.20-29.
- HIGGINS, G.M., BERKSON, J. & FLOCK, E.-(59)- Amer.J.Physiol. 1933,105.177-186.
- HILL, A.V. & MEYERHOF, O.-(1)- Erg.Physiol. 1923,22.299-344.
- HIMWICH, H.E. & CASTLE, W.B.-(90)- Amer.J.Physiol. 1927,83.92-114.
- HIMWICH, H.E. & ROSE, M.I.-(91)- Amer.J.Physiol. 1929,88.663-679.
- HINES, H.J.G., KATZ, L.N. & LONG, C.N.H.-(50)- Proc.Roy.Soc.B. 1926,99.20-26.
- HOBSON, P.N., WHELAN, W.J. & PEATS, S.-(143)- J.chem.Soc. 1951.596-598.
- HOBSON, P.N., WHELAN, W.J. & PEATS, S.-(135)- J.chem.Soc. 1951.1451-1459.
- HOLMES, E.G. & HOLMES, B.E.-(398)- Biochem.J. 1926,20.1196-1203.
- HOLMES, E.G. & LEHMANN, H.-(301)- Brit.J.exp.Path. 1940,21.196-204.
- HOLMGREN, H.-(60)- Ztschr.ges.exp.Med. 1941,109.315-332.
- HOITZ, P. & SCHUMANN, H.-(252)- Nature. 1950,165.683.
- HOUSSAY, B.A. & BUSSO, R.R.-(369)- C.R.Soc.Biol. 1924,91.1037-1038.
- HUNDLEY, J.M., ASHBURN, L.L. & SEBRELL, W.H.-(6)- Amer.J.Physiol. 1945,144.404-414.
- ILLINGWORTH, B. & CORI, G.T.-(140)- J.biol.Chem. 1952,199.653-660.
- ILLINGWORTH, B., LARNER, J. & CORI, G.T.-(138)- J.biol.Chem. 1952,199.631-640.
- ILLINGWORTH, B.A. & RUSSELL, J.A.-(367)- Endocrinology. 1951,48.423-434.
- INGIE, D.J.-(281)- Amer.J.Physiol. 1936,116.622-625.
- INGIE, D.J.-(534)- Amer.J.Physiol. 1943,139.460-463.
- INGIE, D.J. & NEZAMIS, J.E.-(554)- Endocrinology. 1953,52.361-362.
- IRVING, J.T.-(227)- Biochem.J. 1926,20.613-619.
- JASMIN, G. & SELYE, H.-(545)- Ann.Endocr. 1952,13.849-852.
- JONGH (De), S.E. & PLANELLES, J.-(403)- Bioch.Ztschr. 1924,154.167-170.
- JORES, A.-(62)- Acta med.scand.Supp. 1940,108.114-120.
- JUNKERSDORF, P. & HANISCH, S.-(55)- Arch.exp.Path.Pharm. 1927,123.231-251.
- JUNKERSDORF, P. & TOROK, P.-(274)- Pflüg.Arch. 1926,211.414-432.

- KATZ, L.N., KERRIDGE, P.T. & LONG, C.N.H.-(198)- Proc.Roy.Soc.B. 1926.99.26-27.
- KATZ, L.N. & LONG, C.N.H.-(190)- Proc.Roy.Soc.B. 1926.99.8-20.
- KELLAWAY, C.H. & RAWLINSON, W.-(511)- Austral.J.exp.Biol.med.Sc. 1944.22.63-68.
- KELLAWAY, C.H. & RAWLINSON, W.-(512)- Austral.J.exp.Biol.med.Sc. 1944.22.69-82.
- KELLAWAY, C.H. & RAWLINSON, W.-(513)- Austral.J.exp.Biol.med.Sc. 1944.22.83-89.
- KEPINOV, L.-(364)- Arch.intern.Physiol. 1949.56.346-369.
- KERLY, M.-(399)- Biochem.J. 1930.24.67-76.
- KERMACK, W.O., LAMBIE, C.G. & SLATER, R.H.-(346)- Biochem.J. 1929.23.416-421.
- KERR, S.E.-(420)- J.biol.Chem. 1936.116.1-7.
- KEYES, G.H. & KELLEY, V.C.-(295)- Amer.J.Physiol. 1949.158.351-357.
- KIESE, M. & GARAN, R.S.-(224)- Arch.exp.Path.Pharm. 1938.188.226-246.
- KILBORN, L.G.-(219)- J.Physiol. 1928.66.403-415.
- KILBORN, L.G., SOSKIN, S. & THOMAS, J.C.-(220)- Trans.Roy.Soc.Can. 1928.22.(V).159-161.
- KISIMA, H.-(509)- Fukuoka Acta med. 1938.31.49-50.
- KIEWITZ, F.-(163)- Arch.exp.Path.Pharm. 1923.98.91-105.
- KNOWLTON, F.P. & STARLING, E.H.-(217)- J.Physiol. 1912.44.206-219.
- KNOWLTON, F.P. & STARLING, E.H.-(155)- J.Physiol. 1912.45.146-163.
- KOEPP, G.F., HORN, H.W., GEMILL, C.L. & THORN, G.W.-(296)- Amer.J.Physiol. 1941.135.175-186.
- KOHLER, U.-(63)- Naturwiss. 1952.39.433-434.
- KOSTER, H. & KISMAN, L.P.-(533)- Arch.Surg. 1942.45.272-285.
- KOSTERLITZ, H.-(327)- Arch.exp.Path.Pharm. 1933.173.159-172.
- KRAHL, M.E. & CORI, C.F.-(354)- J.biol.Chem. 1947.170.607-618.
- KRAHL, M.E. & PARK, C.R.-(355)- J.biol.Chem. 1948.174.939-946.
- KREIBENBERG, W. & WIESENHUTTER, E.-(57)- Pflüg.Arch. 1944.247.11-23.
- KROGH, A.-(453)- The anatomy and physiology of capillaries. Yale Press 1922.
- KROGH, A.-(345)- Deutsch.med.Wochenschr. 1923.49.1321-1322.
- KULZ, R.-(114)- Ztschr.Biol. 1886.22.161-194.
- LAMBRET, O., DRIESSENS, J. & CORNILLIOT, M.-(519)- C.R.Soc.Biol. 1941.135.972-973.
- LANDON, S.W., NELSON, W.A. & GAY, L.N.-(552)- Bull.Johns Hopkins Hosp. 1951.88.395-401.
- LANG, G.F.-(229)- Vorposja kardiologi. 1936.77-138.
- LARNER, J., ILLINGWORTH, B., CORI, G.T. & CORI, C.F.-(139)- J.biol.Chem. 1952.199.641-651.
- LAWRENCE, R.D. & MAC CANCE, R.A.-(48)- Biochem.J. 1931.25.570-578.
- LEMLEY, J.M. & MENEELY, G.R.-(438)- Amer.J.Physiol. 1952.169.66-74.
- LE PAGE, G.A.-(473)- Amer.J.Physiol. 1946.146.267-281.

- IE PAGE, G. A. -(474)- Amer. J. Physiol. 1947. 147. 446-453.
- LESSER, E. J. -(444)- Erg. inn. Med. Kinderheilk. 1919. 16. 279-301.
- LIEBIG, H. -(422)- Arch. exp. Path. Pharm. 1940. 195. 465-480.
- LIEBIG, H. -(43)- Arch. exp. Path. Pharm. 1940. 195. 617-630.
- LINDBERG, O. -(124)- Ark. Kem. Miner. Geol. 1945. 20 B. 1-8.
- LIPPIMANN, F. -(19)- Adv. Enzym. 1941. 1. 99.
- LOCKE, F. S. & ROSENHEIM, O. -(213)- J. Physiol. 1907. 36. 205-220.
- LOEPER, M. & LEMAIRE, A. -(421)- C. R. Soc. Biol. 1930. 103. 209-210.
- LOEWI, O. & WESELSKO, O. -(40)- Pflüg. Arch. 1914. 158. 155-188.
- LOHMANN, K. -(14)- Bioch. Ztschr. 1928. 194. 306-327.
- LOHMANN, K. -(15)- Bioch. Ztschr. 1928. 202. 466-493.
- LOHMANN, K. -(20)- Bioch. Ztschr. 1934. 271. 264-277.
- LOHMANN, K. -(21)- Bioch. Ztschr. 1934. 271. 278-279.
- LOHMANN, K. & MEYERHOF, O. -(22)- Bioch. Ztschr. 1934. 273. 60-72.
- LONG, C. N. H., KATZIN, B. & FRY, E. G. -(300)- Endocrinology. 1940. 26. 309-344.
- LONG, C. N. H. & LUKENS, F. D. W. -(303)- J. exp. Med. 1936. 63. 465-490.
- LOO (Van), A., SURTSHIN, A. & KATZ, L. N. -(431)- Amer. J. Physiol. 1948. 154. 397-404.
- LOEBER, V. & EVANS, G. T. -(225)- Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1943. 54. 1-4.
- LUND, A. -(273)- Acta Pharm. Toxic. 1950. 6. 137-146.
- LUNDGAARD, E. -(23)- Bioch. Ztschr. 1930. 217. 162-177.
- LUNDGAARD, E. -(24)- Bioch. Ztschr. 1931. 233. 322-343.
- MAC CARTHY, M. D. & PARKINS, W. M. -(485)- Arch. Surg. 1946. 53. 570-576.
- MAC EACHERN, D. & BROPHY, D. -(5)- Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1942. 51. 75-76.
- MAC FARLANE, M. G. & SPOONER, S. J. -(486)- Brit. J. exp. Path. 1946. 147. 339-348.
- MAC GINTY, D. -(186)- Amer. J. Physiol. 1931. 98. 244-254.
- MAC GINTY, D. A. & MILLER, A. T. Jr -(164)- Amer. J. Physiol. 1933. 103. 712-720.
- MAC LEAN, H. & SMEDLEY, I. -(156)- J. Physiol. 1912. 45. 462-469.
- MAC LEAN, H. & SMEDLEY, I. -(331)- J. Physiol. 1912. 45. 470-472.
- MAC LEOD, J. J. R. -(101)- The fuel of Life. Oxford University Press 1928.
- MAC LEOD, J. J. R. & PEARCE, R. G. -(341)- Ztrbl. Physiol. 1912. 26. 1311-1315.
- MAC LEOD, J. J. R. & PEARCE, R. G. -(342)- Amer. J. Physiol. 1913. 32. 184-199.
- MAC LEOD, J. J. R. & PEARCE, R. G. -(343)- Amer. J. Physiol. 1914. 33. 378-381.
- MAC LEOD, J. J. R. & PRENDERGAST, D. J. -(45)- Proc. Roy. Soc. Can. 1921. 15. 37-40.
- MAC PHERSON, W. E., ESSEX, H. E. & MANN, F. C. -(41)- Amer. J. Physiol. 1931. 99. 429-432.

- MAC SHAN, W.H., Van POTTER, R., GOLDMAN, A., SHIPLEY, E.G. & MEYER, R.K.-(459)- Amer.J. Physiol. 1945.145.93-106.
- MANSFELD, G.-(157)- Ztrbl.Physiol. 1913.27.267-271.
- MANSFELD, G.-(42)- Pflüg.Arch. 1915.161.430-443.
- MANSFELD, G. & GEIGER, E.-(160)- Arch.exp.Path.Pharm. 1925.106.276-286.
- MARMORSTON-GOTTESMAN, J. & PERLA, D.-(548)- Proc.Soc.exp.Biol.Med. 1931.28.1022.
- MARTINI, E.-(202)- Boll.Soc.ital.Biol.sper. 1931.6.395-398.
- MARUO, B. & KOBAYASHI, T.-(136)- Nature; 1951.167.606-607.
- MENKIN, V.-(500)- J.exp.Med. 1938.67.129-152.
- MENTHA, J., VOGTII, W. & VERZAR, F.-(298)- Helv.physiol.pharm.Acta. 1948.6.853-862.
- MEYER, R.K., MAC SHAN, W.H. & GOLDMAN, A.S.-(460)- Amer.J.Physiol. 1946.147.66-68.
- MEYERHOF, O.-(12)- Pflüg.Arch. 1920.185.11-32.
- MEYERHOF, O.-(11)- Erg.Physiol. 1937.39.10-75.
- MEYERHOF, O. & LOHMANN, K.-(16)- Bioch.Ztschr. 1928.196.22-48.
- MEYERHOF, O. & SCHMITT, F.O.-(89)- Bioch.Ztschr. 1929.208.445-455.
- MEYERHOF, O. & SURANYI, J.-(13)- Bioch.Ztschr. 1927.191.106-124.
- MIDDIESWORTH (Van), L.-(433)- Amer.J.Physiol. 1946.146.491-495.
- MIDDIESWORTH (Van), L., KILNE, R.F. & BRITTON, S.W.-(209)- Amer.J.Physiol. 1943.140.474-482.
- MILLIKAN, G.A.-(4)- Proc.Roy.Soc.B. 1937.123.218-241.
- MITMAN, A.E. & RUSSEL, J.A.-(366)- Endocrinology. 1950.47.114-128.
- MONSAINGEON, A.-(544)- C.R.Soc.Biol. 1951.145.895-897.
- MONTIGEL, C. & VERZAR, F.-(284)- Helv.physiol.pharm.Acta. 1943.1.115-135.
- MONTIGEL, C. & VERZAR, F.-(309)- Helv.physiol.pharm.Acta. 1943.1.137-141.
- MOON, V.H.-(467)- Shock and related capillary phenomena. Oxford Univ.Press 1938.
- MORRIS, D.L.-(406)- Science. 1948.107.254-255.
- MOSES, L.E.-(9)- Proc.Soc.exp.Biol.Med. 1946.63.58-62.
- MURPHY, G.E. & YOUNG, F.G.-(424)- J.Physiol. 1932.76.395-412.
- MYSTKOWSKI, E.M.-(119)- Bioch.Ztschr. 1935.278.240-245.
- NAGAYA, T.-(98)- Pflüg.Arch. 1929.221.733-741.
- NAKAMURA, K., SAUNDERS, P.R., WEBB, J.L., LAWSON, H.C. & THIENES, C.H.-(180)- Amer.J. Physiol. 1949.158.269-278.
- NASSE, O.-(446)- Pflüg.Arch. 1877.15.471-483.
- NEAL, W.B.Jr, WOODWARD, E.R., KARK, A.E., ZUBIRAN, J.M. & MONTAIBETTI, J.A.-(546)- Arch. Surg. 1952.65.774-782.
- NEEDHAM, D.M. & Van HEYNINGEN, W.E.-(27)- Nature. 1935.135.585-586.

- NELSON, N.-(414)- J.biol.Chem. 1944.153.375-380.
- NEUKIRCH, P. & RONA, P.-(176)- Pflüg.Arch. 1912.148.285-294.
- NOBLE, R.L. & TOBY, C.-(555)- Can.J.Res.(E). 1947.25.189-194.
- NOWY, H. & HEIMREICH, E.-(436)- Klin.Wochenschr. 1950.28.371-372.
- NOWY, H. & HEIMREICH, E.-(437)- Arch.exp.Path.Pharm. 1951.213.402-410.
- NUSSENBAUM, S. & HASSID, W.Z.-(144)- J.biol.Chem. 1951.190.673-683.
- O'BRIANT, J.W., PACKCHANIAN, A., REIMER, G.W. & WADHEIM, R.H.-(8)- Texas Rep.Biol.Med.
1949.7.661-670.
- OCHOA, S.-(184)- J.biol.Chem. 1943.151.493-505.
- OCHOA, S. & GRANDE, F.-(283)- Pflüg.Arch. 1932.231.220-221.
- OSTERN, P. & GUTHKE, J.A.-(18)- C.R.Soc.Biol. 1936.121.282-285.
- OSTERN, P., HERBERT, D. & HOLMES, E.-(279)- Biochem.J. 1939.33.1858-1878.
- OUTSCHOORN, A.-(256)- Nature. 1951.167.722-723.
- PALLADIN, A. & EPELBAUM, S.-(69)- Ztschr.physiol.Chem. 1928.178.179-185.
- PALLADIN, A. & EPELBAUM, S.-(74)- Naukov.Zapishi Ukr.Biochem. 1928.3.49-55.
- PAPA, A.-(543)- Ormonologia. 1949.315-328.
- PARNAS, J.K. & BARANOWSKI, T.-(17)- C.R.Soc.Biol. 1935.120.307-310.
- PARNAS, J.K. & OSTERN, P.-(28)- Nature. 1934.134.627.
- PARNAS, J.K., OSTERN, P. & MANN, T.-(26)- Bioch.Ztschr. 1934.272.64-70.
- PARNAS, J.K., OSTERN, P. & MANN, T.-(25)- Nature. 1934.134.1007.
- PATTERSON, S.W. & STARLING, E.H.-(56)- J.Physiol. 1913.47.137-148.
- PEARSON, O.H., HASTINGS, A.B. & BUNTING, H.-(183)- Amer.J.Physiol. 1949.158.251-260.
- PEARSON, O.H., HSIEH, C.K., DUTOIT, O.H. & HASTINGS, A.B.-(333)- Amer.J.Physiol. 1949.
158.261-268.
- PERLA, D., FREITMAN, D.G., SANDBERG, M. & GREENBERG, S.S.-(550)- Proc.Soc.exp.Biol.Med.
1940.43.397-404.
- PERIMUTTER, M. & GREEP, R.O.-(358)- J.biol.Chem. 1948.174.915-924.
- PESERICO, E.-(335)- Archivio Fisiol. 1926.24.708-729.
- PESERICO, E.-(353)- Archivio Fisiol. 1925.23.488-503.
- PETERSON, M.I.-(223)- J.Physiol. 1933.79.508-518.
- PFLÜGER, E.-(392)- Pflüg.Arch. 1903.96.1-398.
- PITTS, G.C.-(64)- Amer.J.Physiol. 1943.139.109-116.
- PLATTNER, F.-(334)- J.Physiol. 1924.59.289-292.
- POIGLASE, W.J., SMITH, E.L. & TYLER, F.H.-(128)- J.biol.Chem. 1952.199.97-104.

- POLLACK, H., FLOCK, E. & BOLIMAN, J. L.-(35)- Amer.J.Physiol. 1934.110.105-116.
 POLLACK, H., FLOCK, E., ESSEX, H. E. & BOLIMAN, J. L.-(34)- Amer.J.Physiol. 1934.110.97-101.
 POTTER, V. R. & ELVEHJEM, C. A.-(426)- J.biol.Chem. 1936.114.495-504.
 PRICE, W. H., CORLI, C. F. & COLOWICK, S. P.-(356)- J.biol.Chem. 1945.160.633-634.
 PRZYLECKI (Von), St. J.-(117)- Koll.Ztschr. 1937.79.129-137.
 PRZYLECKI (Von), St. J.-(118)- Koll.Ztschr. 1938.83.51-71.
 PRZYLECKI (Von), St. J. & WOJCIK, J.-(126)- Biochem.J. 1928.22.1302-1306.

 RAJSKINA, M. E.-(271)- Pharmacol.Toksikol. 1951.8.11-14.
 RAJSKINA, M. E.-(212)- Usp.Sovrem.Biol.SSSR. 1952.33.173-201.
 RATSCHOW, M. & STECKNER, M. L.-(380)- Ztschr.klin.Med. 1940.137.576-590.
 REDFIELD, A. C. & MEDEARIS, D. N.-(185)- Amer.J.Physiol. 1926.77.662-668.
 REID, C. & NARAYANA, B.-(228)- Biochem.J. 1931.25.339-341.
 REINECKE, R. M. & KENDALL, E. C.-(305)- Endocrinology. 1943.32.505-508.
 REISS, M., MACLEOD, L. D. & GOLLA, Y. M. C.-(521)- J.Endocr. 1942/44.3.292-301.
 RHOADS, J. E., WOLFF, W. A. & LEE, W. E.-(540)- Ann.Surg. 1941.113.955-968.
 RHOADS, J. E., WOLFF, W. A., SALTONSTALL, H. & LEE, W. E.-(541)- Ann.Surg. 1943.118.982-987.
 RHODE, E.-(159)- Ztschr.physiol.Chem. 1910.68.181-235.
 ROCHA E SILVA, M. & BIER, O.-(502)- C.R.Soc.Biol. 1938.129.773-776.
 ROCHA E SILVA, M. & BIER, O.-(503)- C.R.Soc.Biol. 1938.129.1138-1140.
 ROLSHOVEN, H.-(187)- Ztschr.ges.exp.Med. 1933.90.225-236.
 ROMANI, J. D.-(527)- C.R.Soc.Biol. 1952.146.1568-1574.
 RONA, P. & WILENKO, G. C.-(175)- Bioch.Ztschr. 1914.59.173-182.
 ROSE, B.-(549)- Amer.J.Physiol. 1939.127.780-784.
 ROSE, B. & BROWNE, J. S. L.-(510)- Ann.Surg. 1942.115.390-399.
 ROSENTHAL, S. M.-(480)- Publ.Health Rep. 1943.58.1429-1436.
 RUHL, A.-(468)- Arch.exp.Path.Pharm. 1930.158.282-292.
 RUHL, A.-(165)- Klin.Wochenschr. 1934.13.1529-1534.
 RUHL, A. & ROLSHOVEN, H.-(188)- Klin.Wochenschr. 1933.12.776-777.
 RUHL, A. & THADDEA, S.-(88)- Arch.exp.Path.Pharm. 1939.191.452-464.
 RUSSEL, J. A.-(363)- Endocrinology. 1938.22.80-85.
 RUSSEL, J. A.-(361)- Amer.J.Physiol. 1940.128.552-561.
 RUSSEL, J. A. & BENNETT, L. L.-(362)- Amer.J.Physiol. 1937.118.196-205.
 RUSSEL, J. A., LONG, C. N. H. & ENGEL, F. L.-(455)- J.exp.Med. 1944.79.1-7.
 RUSSEL, J. A., LONG, C. N. H. & WILHEIMI, A. E.-(463)- J.exp.Med. 1944.79.23-33.

- RUSSEL, J. A. & WILHELM, A. E.-(365)- Endocrinology. 1950.47.26-29.
- SACKS, J.-(85)- Amer.J.Physiol. 1940.129.227-233.
- SASS-KORTSAK, A., WANG, F. C. & VERZAR, F.-(311)- Amer.J.Physiol. 1949.159.256-262.
- SAUNDERS, F. J.-(553)- Endocrinology. 1951.49.185-188.
- SCHAPIRA, G.-(573)- Exp.ann.Bioch.med. 1950.11.181-201.
- SCHENK, P.-(32)- Pflüg.Arch. 1924.202.315-328.
- SCHENK, P.-(66)- Pflüg.Arch. 1924.202.329-336.
- SCHENK, P.-(423)- Pflüg.Arch. 1924.202.337-355.
- SCHLAMOWITZ, M.-(145)- J.biol.Chem. 1951.188.145-154.
- SCHMITTERLOW, C. G.-(261)- Acta physiol.scand. 1948.16.Supp.56.I-II3.
- SCHOEN, R.-(469)- Verh.deutsch.Ges.Kreislaufforsch. Wiesbaden 1935.
- SCHRÖDER, H.-(46)- Ztschr.ges.exp.Med. 1937.101.373-403.
- SCHULER, W. & HEINRICH, P.-(250)- Helv.physiol.pharm.Acta. 1949.7.515-519.
- SCHUMANN, H.-(376)- Ztschr.exp.Med. 1939.105.577-583.
- SCHUMANN, H.-(65)- Ztschr.ges.exp.Med. 1939.106.59-66.
- SCHUMANN, H.-(243)- Klin.Wochenschr. 1939.18.507.
- SCHUMANN, H.-(379)- Klin.Wochenschr. 1940.19.364-366.
- SCHUMANN, H.-(381)- Klin.Wochenschr. 1940.19.1064.
- SCHUMANN, H.-(208)- Luftfahrtmed. 1940.4.204-208.
- SCHUMANN, H.-(147)- Pflüg.Arch. 1940.243.686-694.
- SCHUMANN, H.-(378)- Pflüg.Arch. 1940.243.686-694.
- SCHUMANN, H.-(244)- Erg.imm.Med.Kinderheilk. 1942.62.869-918.
- SECKEL, H. P. G.-(314)- Endocrinology. 1940.26.97-101.
- SEIFTER, S., DAYTON, S., NOVIX, B. & MUNTWYLER, E.-(407)- Arch.Biochem. 1950.25.191-200.
- SEKIGUCHI, R.-(51)- Jap.J.med.Sc.(Trans.VIII). 1935.3.161-211.
- SEKIGUCHI, R.-(72)- Jap.J.med.Sc.(Trans.VIII). 1935.3.213-243.
- SEILIGMAN, A. M., FRANK, H. A., ALEXANDER, B. & FINE, J.-(461)- J.clin.Invest. 1947.26.536-546.
- SELYE, H.-(562)- Nature. 1936.138.32.
- SELYE, H. & DOSNE, C.-(529)- Lancet. 1940.239.20.
- SELYE, H. & DOSNE, C.-(530)- Proc.Soc.exp.Biol.Med. 1941.48.532-535.
- SELYE, H., DOSNE, C., BASSET, L. & WITTAKER, J.-(518)- Can.med.Ass.J. 1940.45.1-16.
- SHAFFER, P. A. & HARTMANN, A. F.-(410)- J.biol.Chem. 1920.45.349-364.
- SHAFFER, P. A. & HARTMANN, A. F.-(411)- J.biol.Chem. 1920.45.365-390.
- SHELLEY, W. B., CODE, C. F. & VISSCHER, M. B.-(377)- Amer.J.Physiol. 1942.138.652-658.

- SHEESER, I. H. & ASHER, R.-(531)- Amer.J.Physiol. 1942.138.1-6.
- SIEGEL, R. & UNNA, Z.-(230)- Klin.Wochenschr. 1931.10.72-73.
- SIEGEL, R. & UNNA, Z.-(231)- Ztschr.ges.exp.Med. 1931.78.287-309.
- SIMONART, A.-(495)- Arch.intern.Pharm.Ther. 1930.37.269-303.
- SLOSSE, A.-(401)- C.R.Soc.Biol. 1927.97.1810-1812.
- SMIRNOV, A. I.-(237)- Fisiol.Jurn. 1949.35.675-683.
- SMITH, R. H.-(368)- Biochem.J. 1949.44.xlii-xliii.
- SOKOLOVSKI, V. P.-(195)- Fisiol.Jurn. 1935.19.762-767.
- SOMOGYI, M.-(412)- J.biol.Chem. 1926.70.599-612.
- SOSKIN, S. & LEVINE, R.-(428)- Carbohydrate metabolism. Chicago Univ.Press.1947.
- SPRAGUE, P. H.-(216)- Amer.J.Physiol. 1933.105.402-406.
- STADIE, W. C. & HAUGAARD, N.-(357)- J.biol.Chem. 1949.177.311-324.
- STADIE, W. C., HAUGAARD, N. & MARSH, J. B.-(360)- J.biol.Chem. 1951.188.167-172.
- STADIE, W. C., HAUGAARD, N. & PERIMUTTER, M.-(171)- J.biol.Chem. 1947.171.419-429.
- STAHELIN, D. & VOGTII, W.-(285)- Helv.physiol.pharm.Acta. 1948.6.317-330.
- STARLING, E. H. & EVANS, C. L.-(151)- J.Physiol. 1914.49.67-88.
- STARLING, E. H. & VISSCHER, M. B.-(267)- J.Physiol. 1926.62.243-261.
- STEEHLE, R. L. & ELLSWORTH, H. C.-(260)- J.Pharm.exp.Ther. 1937.59.114-121.
- STEINBERG, S. J.-(177)- Pflüg.Arch. 1927.217.686-695.
- STETTEN, D. V. & KLEIN, B. V.-(263)- J.biol.Chem. 1945.159.593-602.
- STONER, H. B. & GREEN, H. N.-(491)- J.Pathol.Bacteriol. 1944.56.343-354.
- STONER, H. B., GREEN, H. N. & THRELFALL, C. J.-(492)- XVIII.intern.physiol.Congr.Copenhagen.1950.
- STONER, H. B., THRELFALL, C. J. & GREEN, H. N.-(493)- Brit.J.exp.Path. 1952.33.131-156.
- SURTSHIN, A., ROEBARD, S. & KATZ, L. N.-(430)- Amer.J.Physiol. 1948.152.623-632.
- SUTHERLAND, E. W. & CORI, C. F.-(148)- J.biol.Chem. 1951.188.531-543.
- SWANSON, M. A.-(133)- J.biol.Chem. 1948.172.805-814.
- SWANSON, M. A. & CORI, C. F.-(129)- J.biol.Chem. 1948.172.797-804.
- SWANSON, M. A. & CORI, C. F.-(137)- J.biol.Chem. 1948.172.815-824.
- SWINGLE, W. W., OVERMAN, R. R., HEMINGTON, J. W., KLEINBERG, W. & EVERSOLE, W. J.-(535)- Amer.J.Physiol. 1943.139.481-489.
- SWINGLE, W. W., PFLITNER, J. J., VARS, H. M., BOTT, P. A. & PARKINS, W. M.-(516)- Science. 1933.77.58-64.
- TOURNADE, A., MAIMEJAC, J. & ROCCHISANI, L.-(429)- C.R.Soc.Biol. 1933.112.1349-1350.

- UNDERHILL, F.P. & PRINCE, A.L.-(158)- J.biol.Chem. 1914.17.299-304.
- UNGAR, G.-(522)- J.Endocr. 1946/48.5.liii-lvii.
- URECHIA, C.I., MANTA, I. & BUMBACESCU.-(524)- Monatschr.Psych.Neur. 1940.102.143.
- USUELLI, F.-(110)- Arch.Fisiol. 1928.26.385-398.
- VACCARI, F. & ROSSANDA, M.-(325)- Boll.Soc.ital.Biol.sper. 1951.27.732-734.
- VERZAR, F.-(315)- Vitam.Horm. 1952.10.297-330.
- VERZAR, F. & MONTIGEL, C.-(320)- Helv.chim.Acta. 1942.25.9-21.
- VERZAR, F. & MONTIGEL, C.-(321)- Helv.chim.Acta. 1942.25.22-29.
- VERZAR, F. & WANG, F.C.-(316)- Nature. 1950.165.114-115.
- VERZAR, F. & WENNER, V.-(312)- Bull.Soc.Chim.biol. 1947.29.304-306.
- VERZAR, F. & WENNER, V.-(297)- Biochem.J. 1948.42.35-41.
- VERZAR, F. & WENNER, V.-(282)- Biochem.J. 1948.42.42-48.
- VERZAR, F. & WENNER, V.-(306)- Biochem.J. 1948.42.48-51.
- VILES, F.J.Jr & SILVERMAN, L.-(405)- Anal.Chem. 1949.21.950-953.
- VILLEE, C.A. & HASTINGS, A.B.-(299)- J.biol.Chem. 1949.181.131-139.
- VISSCHER, M.B. & MULDER, A.G.-(415)- Amer.J.Physiol. 1930.94.630-640.
- VISSCHER, M.B. & MÜLLER, E.A.-(337)- J.Physiol. 1926.62.341-347.
- WAGTENDONK (van), W.J., SIMONSEN, D.H. & HACKETT, P.L.-(402)- J.biol.Chem. 1946.163.
301-305.
- WAJZER, J.-(278)- Bull.Soc.Chim.biol. 1938.20.828-833.
- WAJZER, J.-(120)- Bull.Soc.Chim.biol. 1939.21.1242-1253.
- WAJZER, J.-(125)- C.R.Soc.Biol. 1939.130.1119-1120.
- WALAAS, O. & WALAAS, E.-(111)- Acta physiol.scand. 1950.21.1-17.
- WANG, F.C.-(308)- Nature. 1950.165.277-278.
- WANG, F.C. & VERZAR, F.-(307)- Amer.J.Physiol. 1949.159.263-268.
- WEBB, J.L., SAUNDERS, P.R. & THIENES, C.H.-(181)- Arch.Biochem. 1949.22.444-450.
- WEBB, J.L., SAUNDERS, P.R. & THIENES, C.H.-(182)- Arch.Biochem. 1949.22.451-457.
- WEICKER, B.-(76)- Arch.exp.Path.Pharm. 1934.174.383-404.
- WENDT, L.-(236)- Med.Wochenschr. 1947.11.478-489.
- WERTHEIMER, E.-(100)- Pflüg.Arch. 1930.225.429-462.
- WERTHEIMER, E.-(106)- Pflüg.Arch. 1933.232.120-139.
- WEST, G.B.-(248)- XVIII.intern.physiol.Congr. Copenhagen 1950.
- WEST, G.B.-(253)- Brit.J.Pharm. 1950.5.173-177.

- WICK, A.N., ACKERMAN, N. & MAC KAY, E.M.-(304)- Proc.Soc.exp.Biol.Med. 1949.71.445-446.
- WIGHT, A., WEISMAN, P.A., ROVIT, R.L. & COPE, O.-(547)- Arch.Surg. 1952.65.309-317.
- WIENKO, G.G.-(245)- Arch.exp.Path.Pharm. 1913.71.260-268.
- WILHELM, A.E.-(477)- Ann.Rev.Physiol. 1948.10.259.
- WILHELM, A.E., RUSSELL, J.A., ENGEL, F.L. & LONG, C.N.H.-(476)- Amer.J.Physiol. 1945.
144.669-673.
- WILLSTÄTTER, R. & RHODEWALD, M.-(115)- Ztschr.physiol.Chem. 1934.225.103-124.
- WILLSTÄTTER, R. & RHODEWALD, M.-(116)- Enzymologia. 1936.1.213-255.
- WILSON, W.C., ROWLEY, G.D. & GRAY, N.A.-(538)- Lancet. 1936.230.1400-1402.
- WIRRING, V., MARKOWITZ, J. & MANN, F.-(215)- Amer.J.Physiol. 1930.94.35-40.
- WOLLENBERGER, A.-(206)- Amer.J.Physiol. 1947.150.733-745.
- ZIPF, K.-(490)- Arch.exp.Path.Pharm. 1932.167.60.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
PREMIERE PARTIE : GENERALITES ET ETAT DE LA QUESTION.	
I. L'EQUIPEMENT ENERGETIQUE DU MYOCARDE	9
A. La réserve glycogénique du coeur	II
B. Les composés phosphorés à haut potentiel énergétique	14
II. DEGRADATION DE LA RESERVE ENERGETIQUE DU MYOCARDE	15
A. Contraction musculaire et contraction cardiaque	15
B. Utilisation des glucides par le coeur	18
C. Etude de l'action du manque d'oxygène sur le coeur	26
III. LA CONSOMMATION D'OXYGENE, MESURE DE L'ENERGETIQUE	32
IV. LES FACTEURS HUMORAUX ET HORMONAUX REGLANT LE NIVEAU DE LA RESERVE ENERGETIQUE DU MYOCARDE	34
DEUXIEME PARTIE : RECHERCHES PERSONNELLES - LA RESERVE GLYCOGENIQUE DU COEUR ET SES VARIATIONS SOUS L'INFLUENCE DES MODIFICA- TIONS DES TENSIONS DE L'OXYGENE ET DE L'ACIDE CARBONIQUE DU MILIEU INTERIEUR.	
I. LE DOSAGE DU GLYCOGENE CARDIAQUE	43
A. Le dosage chimique du glycogène tissulaire	44
B. Le dosage des formes du glycogène cardiaque	46
C. Le prélèvement du coeur	47
D. Méthode personnelle	48
II. LA RESERVE NORMALE DU GLYCOGENE CARDIAQUE	50
III. INFLUENCE DE L'ANOXIE ET DE L'HYPOXIE SUR LA RESERVE GLYCOGENIQUE DU COEUR	52
IV. VARIATIONS DE LA RESERVE GLYCOGENIQUE CARDIAQUE PROVOQUEES PAR L'ASPHYXIE	58
A. Asphyxies aiguës	59
B. Asphyxies de longue durée	60
V. VARIATIONS DE LA RESERVE GLYCOGENIQUE CARDIAQUE DANS L'INTOXICATION CARBONIQUE EN PRESENCE D'OXYGENE	68

TROISIEME PARTIE : RECHERCHES PERSONNELLES - LES VARIATIONS DE
LA RESERVE GLYCOGENIQUE DU COEUR AU COURS DE DIVERS
ETATS DE CHOC.

I. ANOXIE ET ASPHYXIE DANS LES DIVERS ETATS DE CHOC	75
II. LE CHOC TRAUMATIQUE	79
III. LE CHOC ISCHEMIQUE	80
IV. LE CHOC PROVOQUE PAR L'ADENOSINE-TRI-PHOSPHATE	82
V. LE CHOC PAR BRULURE.	
A. Méthodes et résultats	83
B. Interprétation des résultats : action mobilisatrice de l'anoxie	84
VI. LE CHOC HISTAMINIQUE	85
VII. EFFET DE L'ADMINISTRATION DE D.O.C. SUR LA RESERVE GLYCOGENIQUE DU RAT BRULE	87
CONCLUSIONS	93
TABLEAUX	97
BIBLIOGRAPHIE	121
TABLE DES MATIERES	139

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

DONNEES RECENTES SUR LE ROLE DE LA VITAMINE A1 DANS LA PHYSIOLOGIE
DE LA VISION DES MAMMIFERES.

Vu :

Les Membres du Jury,

D. CORDIER
C. MENTZER
R. KÜHNER

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

R. DOUIN

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le 3 Mai 1954

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

A. ALLIX



Procédé Offset Multilith
SOCIETE ORMECO
13. Rue Sainte-Catherine
LYON
